



UNIVERSITÀ DI PISA

**FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA
CORSO DI LAUREA SPECIALISTICA IN
MEDICINA E CHIRURGIA**

Tesi di laurea

**Interessamento della motilità oculare estrinseca nei
pazienti affetti da morbo di Basedow: esperienza di un
ambulatorio specialistico dedicato.**

RELATORE

Chiar. Prof. Umberto Benelli

CANDIDATO

Valentina Varanini

Anno Accademico 2006-2007

INDICE

<u>RIASSUNTO</u>	1
 <u>INTRODUZIONE</u>	
<u>Cenni storici</u>	3
 <u>IL MORBO DI BASEDOW</u>	
<u>Definizione</u>	5
<u>Epidemiologia</u>	6
<u>Eziologia e patogenesi</u>	6
<u>Presentazione clinica</u>	9
<u>Diagnosi</u>	14
<u>Storia Naturale</u>	16
 <u>L'OFTALMOPATIA BASEDOWIANA</u>	
<u>Definizione</u>	18
<u>Epidemiologia</u>	19
<u>Fattori di rischio</u>	20
<u>Eziologia e patogenesi</u>	23
<u>Presentazione clinica</u>	27
<u>Classificazione Diagnostica</u>	33
<u>Storia naturale</u>	39
<u>Cenni di terapia</u>	40
<u>MATERIALI E METODI</u>	54
<u>RISULTATI</u>	60
<u>CONCLUSIONI</u>	66
 <u>APPENDICE</u>	
<u>BIBLIOGRAFIA</u>	81

RIASSUNTO

L'oftalmopatia Basedowiana è una malattia autoimmune che interessa prevalentemente i tessuti molli retrobulbari e rappresenta la manifestazione extratiroidea più frequente del Morbo di Basedow. Le conseguenze cliniche di questa oftalmopatia sono estremamente rilevanti, sia in termini di salute dell'individuo, sia in termini di costi sociali e possono portare, nelle forme più gravi, alla compromissione della funzione visiva stessa.

Tra le manifestazioni cliniche di questa malattia abbiamo scelto di valutare la diplopia, manifestazione molto frequente, che costituisce una causa importante di disabilità permanente o temporanea interferendo sia con l'attività lavorativa dei pazienti che con le normali attività della vita quotidiana. Sono stati presi in considerazione i dati relativi ai pazienti visitati presso un ambulatorio specialistico dedicato nell'arco di tempo compreso tra il 2001 ed il 2007.

Primi obiettivi di questo lavoro sono stati quelli di valutare la presenza ed il tipo di diplopia in un gruppo di pazienti con diagnosi di morbo di Basedow alla prima valutazione clinica dell'oftalmopatia e verificare il rapporto tra la presenza di diplopia e l'abitudine al fumo.

Abbiamo quindi selezionato i pazienti che presentavano diplopia in posizione primaria alla prima visita ed eseguito uno studio retrospettivo valutando l'evoluzione del disturbo nel tempo e la terapia di ogni soggetto. Obiettivo dello studio è stato valutare quanti pazienti del campione totale hanno beneficiato della terapia chirurgica ed i risultati della stessa. Inoltre è stato valutato l'angolo di deviazione oculare medio in relazione alle tecniche terapeutiche eseguite.

Nell'arco di tempo preso in considerazione sono giunti a prima visita presso il nostro ambulatorio 2673 pazienti, 653 uomini e 2020 donne.

Alla prima visita il 6,9% (n=184) del campione presentava diplopia in posizione primaria di sguardo.

La presenza di diplopia è stata valutata mediante test di inseguimento nelle 9 posizioni di sguardo, misura dell'angolo di deviazione mediante il cover test alternato ed i prismi, valutazione del campo di visione binoculare singola (duzioni) mediante il perimetro di Föerster.

Suddividendo il campione totale in genere maschile e femminile abbiamo riscontrato come l'11,5% degli uomini e il 5,4% delle donne presentava diplopia in posizione primaria.

Suddividendo il campione per abitudine al fumo presentava diplopia (in posizione primaria e secondaria di sguardo) il 34,5% dei pazienti fumatori, il 41,1% degli ex fumatori ed il 31,9% dei soggetti non fumatori.

Possiamo concludere che nel campione totale vi è una maggior prevalenza di diplopia in posizione primaria di sguardo negli uomini rispetto alle donne.

E' stata riscontrata una maggior prevalenza di diplopia nei soggetti fumatori rispetto ai non fumatori ed abbiamo notato come la prevalenza di diplopia sia significativamente superiore nei pazienti fumatori e di sesso maschile rispetto alle pazienti fumatrici.

Analizzando il gruppo di pazienti con diplopia in posizione primaria abbiamo evidenziato una lieve prevalenza della forma verticale su quella mista ed orizzontale.

Il 17,9% dei pazienti con diplopia in posizione primaria trova indicazione alla correzione chirurgica dello strabismo mentre il 10,3% ottiene un sufficiente miglioramento soggettivo con l'uso di lenti prismatiche: l'angolo di deviazione prismatica media nei soggetti che risolvono la diplopia con l'ausilio di lenti è significativamente più basso di quelli che hanno indicazione chirurgica.

La chirurgia decompressiva è stata eseguita nel 14,1% dei pazienti ed è stata seguita nel 69,2% dei casi da intervento di strabismo.

INTRODUZIONE

CENNI STORICI

Nel 1840, con la presentazione di un caso clinico caratterizzato da ipertiroidismo ed esoftalmo, il medico tedesco Carl Adolph von Basedow descrisse magistralmente un disordine caratterizzato dalla triade sintomatologica ipertiroidismo, gozzo ed esoftalmo all'interno di una pubblicazione che includeva tre casi clinici [Von Basedow, 1840]. L'autore in questa occasione sottolineò in particolare i sintomi di intolleranza al caldo, profonda astenia, diarrea e perdita di peso in presenza di aumento di appetito.

Von Basedow integrò così il quadro sintomatologico già noto della malattia caratterizzato da aritmie cardiache, apprensione, debolezza, tremori, elevato metabolismo basale ed alterazioni psicotiche. Questi ultimi sintomi erano stati precedentemente descritti dal medico irlandese Robert James Graves nel 1835 [Graves, 1835], dagli italiani Giuseppe Testa nel 1810 [Testa, 1810] e Giuseppe Flajani nel 1802 [Flajani, 1802] e dall'inglese Caleb Hilier Parry che per primo scrisse un appunto su questa malattia tiroidea nei suoi scritti inediti nel 1825 [Parry, 1825].

C.A. von Basedow nacque nel 1799 in Dessau, studiò Medicina nell'Università di Halle, nello stato di Sachsen-Anhalt, e praticò 2 anni a Parigi [Meng, 1999]. Nel 1822 si stabilì a Merseburg, una piccola città vicino ad Halle/Leipzig, dove praticava come medico generico. Eccezionale osservatore, lavorò in numerose branche della medicina, pubblicando frequentemente le sue osservazioni e scoperte autoptiche.

Il suo famoso contributo nel campo di questa malattia tiroidea, intitolato "Exophthalmos due to hypertrophy of the cellular tissue in the orbit", fu pubblicato da un importante giornale di medicina del tempo, il "Heilkunde fuer die Gesamte Medizin", il 28 Marzo del 1840, in occasione dell'anniversario

della nascita del medico irlandese Robert Graves.

Da questo momento i sintomi cardinali (esoftalmo, gozzo e tachicardia) caratteristici della malattia, divennero noti come la triade di Merseburg.

Nel 1848 pubblicò inoltre le sue scoperte autoptiche sulle cellule del tessuto retrorbitario in un paziente deceduto in seguito a “cachessia esoftalmica”.

Già dal 1858 il termine Morbo di Basedow divenne di uso comune nel far riferimento al disturbo tiroideo nel continente europeo, mentre nel mondo anglosassone la malattia più frequentemente viene denominata Morbo di Graves.

Carl Adolph von Basedow morì l'11 Aprile del 1854, a soli 55 anni, per setticemia, in seguito ad un'infezione contratta pochi giorni prima nella sala autopsie esaminando un paziente morto di tifo.

Nonostante i considerevoli progressi fatti nelle ultime due decadi, a 150 anni dalla morte di C. A. von Basedow che descrisse la triade di Merseburg, l'eziologia di questa malattia rimane tuttora controversa [Meng, 1999].

IL MORBO DI BASEDOW

DEFINIZIONE

Il morbo di Basedow è una patologia multisistemica su base autoimmunitaria che differisce da tutte le altre malattie autoimmuni in quanto risulta associato ad una iperfunzione dell'organo bersaglio e non a distruzione di quest'ultimo [Chen e coll., 2003]. La malattia è caratterizzata da una o più delle seguenti alterazioni: ipertiroidismo, ingrandimento diffuso della tiroide, oftalmopatia infiltrativa, esoftalmo, mixedema localizzato e acropachia ungueale. La maggior parte dei pazienti affetti manifesta sia tireotossicosi che gozzo diffuso e molti di essi presentano anche una oftalmopatia. Il mixedema localizzato e l'acropachia sono invece manifestazioni rare di questa patologia.

I termini “morbo di Basedow” e “ipertiroidismo” non sono sinonimi, dal momento che:

- molti soggetti affetti da oftalmopatia Basedowiana non hanno un ipertiroidismo;
- oltre alla malattia di Basedow, sussistono numerose altre cause di ipertiroidismo (gozzo multinodulare tossico, adenoma di Plummer, tiroidite in fase dismissiva, tireopatia da amiodarone, assunzione factitia di ormoni tiroidei, resistenza periferica agli ormoni tiroidei, adenoma ipofisario TSH-secernente) [Graves,1835].

EPIDEMIOLOGIA

Il morbo di Basedow è responsabile del 60-80% delle tireotossicosi. Per tireotossicosi si intende uno stato caratterizzato da un eccesso di ormoni tiroidei (non è un sinonimo di ipertiroidismo che indica invece un'eccessiva funzione tiroidea). Il morbo di Basedow ha una incidenza di 1-2 casi ogni 1000 abitanti per anno e la sua prevalenza è di circa 2,5-3%. La malattia ha una frequenza nettamente superiore nel sesso femminile, colpendo più del 2% delle donne, con rapporto F/M: 5-10:1. La malattia inizia raramente prima dell'adolescenza e tipicamente compare tra i 20 ed i 60 anni di età (il picco di incidenza è compreso tra i 40 e i 60 anni), ma può manifestarsi anche negli anziani [Harrison, 2004].

EZIOLOGIA E PATOGENESI

Ad oggi la patogenesi del morbo di Basedow non è ancora perfettamente conosciuta. Una delle teorie più accreditate sostiene che fumo, radiazioni esterne, farmaci come il litio, radioterapia con iodio e tiroiditi linfocitiche croniche potrebbero attivare, in modo non ancora ben precisato, dei cloni linfocitari autoimmunitari tra cui soprattutto linfociti T helper CD4.

Probabilmente l'attivazione di tali cloni autoreattivi è il risultato dell'esposizione di particolari antigeni tiroidei in seguito al danno della stessa ghiandola generato dai fattori eziologici sopra citati. Come si creino questi cloni autoreattivi resta ancora ignoto, anche se sembrerebbero il risultato di una mancata delezione clonale nelle fasi precoci di maturazione nel timo, o di un meccanismo di soppressione alterato o di un'induzione da un'alterazione o una forma di mimetismo di un antigene di qualche microrganismo prevalentemente virale [Machlan e coll., 1986].

La malattia di Basedow è causata dalla presenza di autoanticorpi stimolanti il recettore del TSH (TsAb) che, attivando il recettore, determinano un aumento

della sintesi e della secrezione degli ormoni tiroidei e causano pertanto l'insorgenza del gozzo diffuso. E' stato dimostrato in vitro che i linfociti presenti a livello del tessuto tiroideo producono spontaneamente autoanticorpi, tra cui le TsAb [Machlan e coll., 1986]. La tiroide risulta pertanto essere il sito di maggiore produzione di anticorpi nei pazienti con tireopatia autoimmune, come dimostrato anche dalla riduzione in circolo del titolo anticorpale dopo trattamento con tireostatici, dopo terapia chirurgica e dopo radioablazione.

Gli studi sulle TsAb ebbero un'importante svolta circa 50 anni fa quando, nel siero dei pazienti affetti da morbo di Basedow fu individuato un fattore denominato LATS (long-acting thyroid stimulator), così denominato in quanto esercitava uno stimolo sulla tiroide più duraturo di quello del TSH (ormone tiro-stimolante) [Adams e Purves, 1956]. Si è dimostrato in seguito che il LATS è un'immunoglobulina diretta contro il recettore del TSH e che inibisce il legame del TSH sulla membrana del tireocita. Proprio come il TSH, anche il LATS è in grado di attivarne il recettore, stimolando l'adenilato ciclasi, aumentando la captazione di iodio e la sintesi e la secrezione degli ormoni tiroidei, determinando peraltro un aumento del volume della tiroide [Rees Smith e coll., 1988].

Gli anticorpi anti recettore del TSH appartengono alla sottoclasse IgG1 (sono dunque oligoclonali, a differenza degli anticorpi antiTg e antiTPO che sono policlonali), sono specifici per la malattia di Basedow e la maggior parte dei pazienti affetti presentano dei livelli sierici dosabili di anticorpi quando misurati con metodiche sensibili.

L'infiltrazione linfocitaria e la presenza di anticorpi anti Tg e antiTPO sia nella tiroidite di Hashimoto che nella malattia di Basedow confermano l'eziopatogenesi autoimmune di entrambi i disordini. Inoltre, è noto che l'ipertiroidismo da morbo di Basedow può virare a tiroidite di Hashimoto e ipotiroidismo, e viceversa [Tamai e coll., 1989; Takasu e coll., 1990]. Ulteriore conferma deriva dalla coesistenza, in membri della stessa famiglia, di soggetti

affetti da morbo di Basedow e di soggetti affetti da tiroidite cronica autoimmune [Tamai e coll., 1980].

I fattori che attivano e sostengono la produzione di questi anticorpi, come già detto, non sono noti: sono stati individuati e proposti diversi fattori che potrebbero predisporre a sviluppare la malattia di Basedow:

- suscettibilità genetica correlata al sistema HLA [Stenszky e coll., 1985] tra cui i polimorfismi dell'HLA-DR e del CTLA-4, e fattori ambientali;
- infezioni, attraverso meccanismi di mimesi molecolare (es. *Yersinia Enterocolitica*);
- stress: induce un effetto immunosoppressivo mediato dal cortisolo, che ha come rebound un'iperattività immune;
- steroidi sessuali: la prevalenza è maggiore nelle donne per effetto degli estrogeni, che inducono maggiore reattività autoimmune;
- gravidanza: la malattia di Basedow non è comune in gravidanza, poiché l'ipertiroidismo è associato a riduzione della fertilità. Tuttavia, in corso di gravidanza, l'azione sia dei linfociti B che T è ridotta e questa condizione di immunosoppressione può determinare, in rebound, l'insorgenza di tireopatie autoimmuni nel post-partum [Jansson e coll., 1987];
- fumo: è un fattore di rischio per la malattia di Basedow e aggrava l'oftalmopatia [Bartalena e coll., 1989; Prummel e Wiersinga, 1993; Holm e coll., 2005] ;
- farmaci: l'assunzione di iodio e di amiodarone può favorire l'insorgenza della malattia di Basedow.
- lesioni che alterino un normale componente della tiroide: tuttavia non sono state ritrovate alterazioni del tessuto tiroideo caratteristiche della malattia di Basedow.
- attivazione di linfociti B il cui clone non sia stato soppresso durante la vita intrauterina: la capacità della cellule B di produrre anticorpi tireostimolanti può

essere acquisita o congenita; la limitata eterogeneità degli anticorpi tireostimolanti fornisce una prova a sostegno della seconda possibilità.

L'attivazione delle cellule B, la loro espansione e la persistenza della loro produzione anticorpale sono probabilmente legate all'azione di stimolazione delle interleuchine e delle altre citochine prodotte dalle cellule T helper-induttrici. Il processo attraverso il quale le molecole T helper-induttrici (CD4) sono indotte ad espandersi e produrre citochine coinvolge il legame di antigeni processati in sede intracellulare in combinazione con gli antigeni del sistema HLA (humane leukocyte antigen) di classe II sulla superficie delle cellule T. Le molecole HLA di classe II sarebbero espresse sulle cellule tiroidee di pazienti affetti da morbo di Basedow, ma non sulle cellule tiroidee normali. Il legame del complesso molecola di classe II della cellula tiroidea- antigene tiroideo con il recettore per l'antigene sul linfocita T può essere aumentato dalle proteine dello shock termico o da diverse molecole di adesione [Tamai e coll., 1989].

PRESENTAZIONE CLINICA

L'esordio della malattia di Basedow è spesso insidioso: spesso i sintomi sono poco specifici e non è raro che la malattia evolva rapidamente dopo periodi di stress emotivo. La malattia è caratterizzata da nervosismo, irritabilità, insonnia, ipercinesia, tremori, palpitazioni, dispnea da sforzo, fasi di depressione ed astenia, dimagrimento, polifagia, alterazioni del ciclo mestruale e diarrea. Rispetto a questa sintomatologia iniziale, molto variabile è l'epoca di comparsa del gozzo e di uno dei segni più caratteristici della malattia, la facies basedowiana. Quest'ultima si caratterizza per l'espressione "ansiosa" del volto, dovuta soprattutto alle alterazioni oculo-palpebrali: esoftalmo, segno di Dalrymple (ampliamento delle rime palpebrali), segno di Stellwag (rarietà dell'ammicciamento), segno di Graefe (mancato abbassamento della palpebra superiore nello sguardo verso il basso), edema palpebrale. La malattia si

accompagna a labilità emotiva ed alterazioni del tono neurovegetativo, come l'improvviso viraggio del colorito cutaneo dal pallido al rosso per lo scarso controllo della motilità vascolare [Fatourechi e Fransway, 1994].

I segni ed i sintomi includono sia caratteristiche comuni a tutti i tipi di tireotossicosi, sia quelle specifiche della malattia di Graves. Il quadro clinico dipende sia dalla gravità della tireotossicosi, che dalla durata della malattia, dalla suscettibilità individuale all'eccesso di ormoni tiroidei e dall'età del paziente. Negli anziani le caratteristiche della tireotossicosi possono essere subdole o mascherate ed i pazienti possono presentarsi principalmente con astenia e calo ponderale. Si parla in questo caso di ipertiroidismo apatetico [Harrison, 2004].

La tireotossicosi può provocare un'inspiegabile perdita di peso, nonostante un aumento dell'appetito, dovuta ad un incremento del metabolismo basale. Altre caratteristiche cliniche includono iperattività, nervosismo ed irritabilità che portano alcuni pazienti ad una maggiore tendenza all'affaticamento. Sono inoltre frequenti l'insonnia e la difficoltà alla concentrazione [Harrison, 2004].

La ghiandola tiroidea nel Morbo di Basedow è caratterizzata dal gozzo diffuso determinato dal processo iperplastico. Generalmente i lobi sono ingranditi in modo più o meno simmetrico ed il gozzo è generalmente modesto, poichè l'incremento di volume è pari a 2-4 volte il normale. In alcuni casi la ghiandola è lievemente dolorosa. La consistenza è generalmente parenchimatosa ed uniforme e la superficie è generalmente liscia, ma può essere irregolare o lobulata.

La cute sovrastante manifesta iperestesia (segno di Lian) e vasodilatazione da accentuata reattività vascolare (segno di Maranon o del dermografismo rosso sulla regione tiroidea). All'auscultazione si può percepire un soffio sistolico diffuso (autoctono, cioè udibile anche dove non sono apprezzabili rumori cardiaci). Tuttavia il 20% di questi pazienti non mostra un aumento delle dimensioni della ghiandola; questa percentuale è più alta nei pazienti anziani.

Un segno frequente e caratteristico è costituito dai tremori fini, a carico degli arti, particolarmente evidente a braccia protese e divaricate. Manifestazioni neurologiche comuni comprendono l'iperreflessia, l'esaurimento muscolare e la miopatia prossimale senza fascicolazioni. La corea è una manifestazione rara [Harrison, 2004].

I sintomi cardiocircolatori figurano come le manifestazioni più salienti dell'ipertiroidismo. I segni più importanti della cardiopatia tireotossica sono l'aumento della frequenza cardiaca e della gittata sistolica, la riduzione delle resistenze periferiche da vasodilatazione arteriolo-capillare (con conseguente aumento della pressione differenziale), l'ipervolemia, l'aumento del lavoro cardiaco e del ritorno venoso, la ridotta utilizzazione dell'ossigeno. A questo quadro si accompagnano sintomi soggettivi, come la dispnea e il cardiopalmo.

La tireotossicosi può portare al peggioramento di un'angina pectoris o all'infarto del miocardio negli anziani o in pazienti affetti da una preesistente patologia cardiaca.

La cute si presenta generalmente sottile, calda, iperidrosica, soggetta a turbe vasomotorie con arrossamento a macchie in corrispondenza di viso, collo e petto. Caratteristica degli ipertiroidei è la minore tolleranza al caldo, con scarsa adattabilità alle elevate temperature. Si possono osservare eritema palmare, onicolisi, e meno comunemente prurito, orticaria ed iperpigmentazione diffusa. I capelli possono diventare sottili e fino al 40% dei pazienti possono presentare un'alopecia diffusa, che persiste per mesi dopo il raggiungimento dell'eutiroidismo.

Di comune riscontro sono anche i disturbi gastro-enterici anche se è raro che assumano spiccata salienza nel contesto clinico generale.

Esistono anche disfunzioni metaboliche ed endocrine: l'assetto metabolico è caratterizzato da un elevato livello di HDL con bassi valori di colesterolo totale ed intolleranza glucidica. Le alterazioni più frequenti a livello endocrino sono quelle della sfera genitale femminile, con turbe del ciclo mestruale (oligo-

amenorrea), riduzione del potenziale di fertilità, aumento dell'incidenza di aborti spontanei. Negli uomini si possono osservare una ridotta funzione sessuale e più raramente ginecomastia.

Nelle tireotossicosi di lunga durata gli effetti diretti degli ormoni tiroidei sul riassorbimento osseo provocano osteopenia: nei pazienti con anamnesi di tireotossicosi vi è un lieve incremento dell'incidenza di fratture. [Pachke e coll., 1991]

Tra le manifestazioni specifiche della malattia di Basedow ritroviamo, oltre all'oftalmopatia, il mixedema localizzato (dermopatia infiltrativa) e l'acropachia tiroidea. Il mixedema localizzato è una dermopatia che insorge circa nel 5% dei pazienti con malattia di Basedow e, di solito, si manifesta alcuni anni dopo il trattamento della tireotossicosi in pazienti in cui è anche presente una grave oftalmopatia [Fatourechì e Fransway, 1994].

Questa dermopatia è caratterizzata dalla presenza di aree circoscritte di accumulo di glicosaminoglicani, in una forma più grave rispetto a quella dell'ipotiroidismo. Le lesioni quasi sempre interessano la regione pretibiale, ma possono anche localizzarsi alle mani, al tronco, alle braccia ed al viso. Sono in genere asintomatiche e raramente dolorose. Le lesioni inizialmente non sono nè eritematose nè pigmentate, ma appaiono come piccole placche squamose indurite o papule di 10-20 mm di diametro con aspetto a buccia d'arancia. Benchè siano spesso unilaterali al momento della diagnosi, di solito diventano bilaterali e simmetriche. In genere regrediscono, anche se in pochi pazienti danno luogo a lesioni ulcerose o bollose. Solo uno scarso numero di pazienti mostra forme diffuse di mixedema localizzato caratterizzate da dolore generalizzato ed indurimento senza segno della fovea della gamba e del piede.

L'acropachia tiroidea è in assoluto la più rara manifestazione della malattia e si manifesta con ippocratismo digitale delle mani e dei piedi, edema sottocutaneo, fibrosi delle mani e dei piedi e formazione di osso periosteo a carico delle falangi, delle ossa metacarpali e metatarsali. L'acropachia tiroidea generalmente

non provoca sintomi nè deformità, ma si possono avere contratture.

Molto poco si sa sulla patogenesi del mixedema localizzato e dell'acropachia tiroidea anche se probabilmente riconoscono anch'essi una base autoimmune. La spiegazione più semplice riguardo al mixedema localizzato è che esso sia causato da anticorpi, probabilmente diretti verso la tiroide, che interagiscono con una proteina fibroblastica di 23 kDa e stimolano la sintesi di glicosaminoglicani da parte dei fibroblasti. Resta ancora da chiarire la predilezione per la regione pretibiale.

DIAGNOSI

La diagnosi di malattia di Basedow deriva dal raffronto del quadro clinico con gli esami di laboratorio e strumentali. In pazienti con forme di ipertiroidismo subclinico, la sintomatologia può essere più sfumata ed interessare pochi organi e sistemi. Segni e sintomi isolati che devono indurre un sospetto di ipertiroidismo sono la perdita di peso, l'insorgenza di fibrillazione atriale, la presenza di miopatia e di alterazioni del ciclo mestruale nelle donne. Per quanto riguarda la fibrillazione atriale, studi dimostrano che l'ipertiroidismo subclinico, inteso come normali livelli di FT3 ed FT4 con valori soppressi di TSH, sia associato ad un aumento di circa 3 volte dell'insorgenza di tale aritmia negli anziani e sia responsabile dal 3 al 13% delle fibrillazioni atriali diagnosticate ex-novo [Krahn e Klein, 1996; Auer e coll., 2001].

Altre condizioni che suggeriscono l'ipotesi di ipertiroidismo sono l'osteoporosi, l'ipercalcemia, lo scompenso cardiaco, extrasistoli atriali, dispnea, peggioramento del controllo glicemico in pazienti diabetici. Il morbo di Basedow si accompagna al reperto obiettivo di gozzo diffuso e, in circa il 40% dei casi, ad oftalmopatia.

La diagnosi di ipertiroidismo è confermata dal rilievo laboratoristico di un eccesso di ormoni tiroidei. Il riscontro di valori di TSH soppressi è utile

nell'escludere l'ipertiroidismo con inappropriata secrezione di TSH o, molto più raramente, ad adenomi ipofisari TSH-secermenti.

La maggior parte dei pazienti con malattia di Basedow presenta un aumento sierico di triiodiotironina libera (FT3) superiore alla tetraiodiotironina libera (FT4), dovuto sia ad un'eccessiva produzione e secrezione ghiandolare di triiodiotironina (T3) che ad un aumento della conversione extratiroidea di tetraiodiotironina (T4) in T3 (T3-tossicosi).

Il quadro di laboratorio si completa con il dosaggio degli anticorpi anti recettore del TSH (TsAb), che nella grande maggioranza dei casi, risultano elevati. Altri indici biochimici caratteristici sono l'aumento della Sex Hormone Binding Protein (SHBG), la riduzione della colesterolemia e la positività degli anticorpi anti-TG (anti-tireoglobulina) e anti-TPO (anti-tireoperossidasi).

La scintigrafia tiroidea con curva di captazione, che evidenzia un aumento diffuso della captazione del ¹³¹I (Iodio 131), è utile nella diagnosi differenziale con altre forme di ipertiroidismo, come la fase di dismissione della tiroidite cronica ("hashitossicosi") e della tiroidite subacuta, tipicamente a bassa captazione. L'ecografia tiroidea conferma l'iperplasia ghiandolare (gozzo diffuso) ed il completamento con power-doppler documenta un aumento della vascolarizzazione che abitualmente determina il caratteristico quadro di "inferno tiroideo".

STORIA NATURALE

La storia naturale della malattia di Basedow varia considerevolmente. Alcuni pazienti presentano un singolo episodio di malattia e quindi di tireotossicosi che regredisce spontaneamente dopo mesi o anni. In altri pazienti sia la malattia che la tireotossicosi sono persistenti e durano forse per tutta la vita; altri ancora presentano episodi ricorrenti. Le modificazioni della secrezione tiroidea seguono un andamento parallelo alle modificazioni della produzione di anticorpi

tireostimolanti.

Nei pazienti trattati con farmaci antitiroidei, la remissione della malattia di Basedow significa che non è necessaria una terapia prolungata. La possibilità di remissione dopo il primo episodio sembra legata al tempo, in quanto l'indice di remissione è più alto nei pazienti trattati per lungo periodo con farmaci antitiroidei. Un altro fattore sembra essere l'aplotipo HLA: i pazienti con HLA-DR3 è meno probabile che vadano incontro a remissione della malattia rispetto a quelli con altri aplotipi. Inoltre i farmaci anti-tiroidei quali il metimazolo e propiltiouracile potrebbero avere effetti immunosoppressivi. Se così fosse il loro uso potrebbe contribuire alla remissione della malattia, ma remissioni compaiono anche nei pazienti trattati con propanololo o perclorato di potassio e in quelli non trattati con farmaci.

Infine, l'effettivo miglioramento della tireotossicosi associata all'inibizione della concentrazione del TSH aumenta le possibilità di remissione. Alcuni pazienti in remissione hanno una normale regolazione dell'asse ipofiso-tiroideo, un dato che indica che la malattia di Basedow è scomparsa in questi soggetti. In altri persistono alterazioni della regolazione dell'asse ipofiso-tiroideo, facendo ipotizzare che la malattia di Basedow sia ancora presente, anche se a un livello subclinico. Questi pazienti hanno probabilmente una produzione persistente di TsAb, che però non è tale da causare tireotossicosi. Esiste quindi una distinzione fisiopatologica, ma non clinica, tra la remissione della sola tireotossicosi e quella della malattia di Basedow.

Gli anticorpi tireostimolanti scompaiono gradualmente dal siero di pazienti trattati con radioiodio e con tiroidectomia subtotale anche se si osserva un transitorio aumento di questi anticorpi nelle settimane che fanno seguito alla tiroidectomia e per periodi più lunghi (fino ad un anno) dopo trattamento con radioiodio. Queste riduzioni forniscono una prova della tendenza naturale alla guarigione della malattia di Basedow [Harrison, 2004].

L'OFTALMOPATIA BASEDOWIANA

DEFINIZIONE

L'oftalmopatia Basedowiana è una malattia autoimmune che interessa prevalentemente i tessuti molli retrobulbari e rappresenta la manifestazione extratiroidea più frequente del Morbo di Basedow. La sua severità è, in alcuni casi, tale da determinare un evento sfigurante ed invalidante che influenza e peggiora profondamente la qualità di vita dei pazienti affetti.

Alcuni Autori preferiscono parlare di orbitopatia distiroidea [Burch e Wartofsky, 1993] poiché, oltre al già citato caso di pazienti con ipertiroidismo, si può manifestare un quadro del tutto sovrapponibile all'oftalmopatia di Basedow in pazienti con ipotiroidismo da tiroidite di Hashimoto o in soggetti eutiroidei (Malattia di Basedow eutiroidea) [Bartalena e coll., 2000].

Sebbene l'etiologia ultima della malattia non sia nota, vi è comune accordo che la oftalmopatia Basedowiana sia una malattia autoimmune ed il meccanismo patogenetico delle manifestazioni cliniche sia costituito dalla presenza di una reazione infiammatoria dei tessuti retrobulbari che ne determina un aumento di volume con proptosi, edema orbitario, disfunzione dei muscoli estrinseci oculari e compressione del nervo ottico.

Le conseguenze cliniche della oftalmopatia Basedowiana sono estremamente rilevanti, sia in termini di salute dell'individuo, sia in termini di costi sociali. Nelle forme più gravi la funzione visiva stessa può essere gravemente compromessa.

La diplopia, manifestazione molto frequente, costituisce una causa di disabilità permanente o temporanea rilevante, interferendo sia con l'attività lavorativa dei pazienti, che con le normali attività della vita quotidiana. Anche nelle forme meno gravi della malattia, l'alterazione dell'aspetto del volto e dell'espressione

facciale sempre presenti, determinano una riduzione dello stato di benessere, causando spesso ritiro dalla vita sociale e lavorativa. Sebbene le opzioni terapeutiche disponibili siano numerose, queste sono spesso insoddisfacenti a causa della imperfetta conoscenza della patogenesi e dei fattori di rischio della malattia, della assenza di protocolli ottimizzati (a causa delle molteplici manifestazioni cliniche della malattia) e di indici predittivi della risposta alla terapia.

La oftalmopatia basedowiana rappresenta un tipico esempio di malattia che necessita di un approccio multidisciplinare che coinvolga endocrinologi, oftalmologi, radiologi, radioterapisti e chirurghi orbitari.

EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza dell'oftalmopatia Basedowiana dipende ovviamente dalla sensibilità del metodo utilizzato per includere o escludere i pazienti negli studi e per classificarli, dalla diversa influenza delle variabili di ciascun paziente che fa parte dei gruppi di studio e dal metodo usato per riscontrare le varie alterazioni oculari.

Se, pertanto, escludiamo i pazienti che hanno soltanto segni palpebrali (poiché potrebbe essere soltanto il segno di una tireotossicosi e non di una oftalmopatia Basedowiana) la percentuale si aggira intorno al 10-25%, se li includiamo si aggira intorno al 30-45% ed arriva addirittura al 70% se si includono coloro in cui un qualche grado di malattia è dimostrabile strumentalmente (con immagini TC) quando clinicamente i segni sono assenti o appena evidenti [Burch e Wartofsky, 1993].

Inoltre è interessante studiare la relazione temporale tra l'insorgenza della disfunzione tiroidea e lo sviluppo di manifestazioni oculari. Studi epidemiologici hanno rilevato che il 19,6% dei pazienti presenta manifestazioni orbitarie prima di sviluppare ipertiroidismo, il 39,4% ha sintomi e segni

contemporaneamente, mentre il 41,0% sviluppa segni oculari solo dopo che l'ipertiroidismo si è manifestato.

In conclusione occorre sottolineare che l'esordio dell'oftalmopatia Basedowiana è frequentemente monolaterale (15-30%) e che questa rappresenta la causa più frequente di proptosi monolaterale, in particolare quando si debba porre diagnosi in pazienti anche eutiroidei, per la diagnosi differenziale con altre patologie spesso di natura neoplastica, che possono generare proptosi monolaterale [Burch e Wartofsky, 1993]. Altra considerazione importante è che i pazienti con coinvolgimento monolaterale, se indagati opportunamente con Tac ed ecografia, presentano un interessamento bilaterale nel 50-70% dei casi. Si è giunti pertanto alla conclusione che in realtà la monolateralità è soltanto una precoce estrinsecazione di un processo patologico che diventerà bilaterale in un tempo variabile da soggetto a soggetto (varia dai 6 mesi ai 2 anni di tempo nella maggior parte dei casi). La motivazione di questa iniziale monolateralità, tuttavia, non è ancora nota [Burch e Wartofsky, 1993].

FATTORI DI RISCHIO

La malattia di Basedow e la sua conseguente eventuale oftalmopatia è una patologia multifattoriale [Bartalena e coll., 2002].

Sono stati effettuati numerosi studi sull'esistenza di una correlazione tra la patologia ed il riscontro di particolari segregazioni e/o polimorfismi genetici ed è stata trovata una correlazione con alcuni aplotipi HLA in un'elevata percentuale di soggetti affetti. In particolare è stata riscontrata una correlazione con i geni HLA-DR3 e HLA-B8 soprattutto nei caucasici, con HLA-DRw6 negli americani di colore, HLA-Bw46 nei cinesi e HLA-B35 nei giapponesi e negli europei, ma soprattutto è stata evidenziata un'alterazione nei prodotti codificati dal gene HLA-D con la conseguente alterazione del complesso di istocompatibilità maggiore di seconda classe (MHC-II) espressi nelle cellule

presentanti l'antigene (APC-cells). Tale anomalia è stata evidenziata sia nei tireociti umani che nei fibroblasti orbitali e determina una non corretta presentazione dell'antigene ad opera delle APC-Cells al linfocita CD4 che regola la risposta immune contro l'antigene in questione.

L'alterata regolazione immunitaria crea probabilmente la selezione di cloni linfocitari particolari che iniziano ed alimentano una reazione autoimmune nei confronti di nuovi epitopi antigenici che si creano nelle molecole suddette. Inoltre le molecole MCH-II sono fondamentali per eliminare correttamente i cloni linfocitari autoimmunitari e quindi un'alterazione di tali molecole potrebbe giustificare la selezione di un clone autoimmunitario linfocitario e la comparsa di una patologia immunitaria come la malattia di Basedow e l'oftalmopatia ad essa associata. [Burch e Wartofsky, 1993]

La semplice correlazione genetica non soddisfa però tutti i criteri eziologici per cui si può concludere che sussistono altri fattori, anche ambientali, che possono aumentare il rischio dello sviluppo della malattia. Tra questi di particolare rilevanza sono età e sesso, infatti sembra che l'oftalmopatia di Graves, soprattutto nelle sue forme più severe, sia più frequente negli uomini rispetto alle donne anche se il motivo di questa prevalenza, se si eccettua il fatto che c'è una maggior percentuale di uomini fumatori rispetto alle donne, non è ancora noto. [Burch e Wartofsky, 1993; Bartalena e coll., 2002]

Si sono evidenziate, inoltre, due fasce di età di maggior prevalenza che si aggirano per le donne tra i 40 e i 44 anni e tra i 60 e i 64 anni mentre per gli uomini tra i 45 e i 49 e tra i 65 e i 69 anni. [Bartalena e coll., 2002]

Tra i fattori ambientali l'abitudine al fumo è sicuramente da considerarsi il più importante.

E' stato ormai accertato da numerosi studi che il fumo di sigaretta incrementa il rischio di sviluppare oftalmopatia nei soggetti con morbo di Basedow. In più i soggetti fumatori tendono ad un peggior andamento dell'oftalmopatia con una maggiore frequenza verso forme più gravi e poco responsive alle terapie rispetto

ai non fumatori.

In un recente studio su 253 pazienti PfeilSchifter e Ziegler [Bartalena e coll., 2002] hanno calcolato che i soggetti fumatori hanno un rischio di 1.3 volte maggiore ai non fumatori di sviluppare un'oftalmopatia clinicamente evidente, di 2.6 volte a sviluppare proptosi e 3.1 volte a sviluppare diplopia. Interessante è il fatto che tale rischio è associato ai soggetti che nel momento della diagnosi dell'oftalmopatia sono ancora fumatori piuttosto che agli ex-fumatori. La severità dell'oftalmopatia, inoltre, non sembra essere correlata alla dose di sigarette quotidiane.

Il fumo tende anche a rendere meno efficaci alcune delle tecniche usate come terapie dell'oftalmopatia, quali la radioterapia orbitaria e/o l'uso di alte dosi di glucocorticoidi sistemici. Alcuni studi hanno dimostrato infatti come la percentuale di soggetti fumatori che rispondono a tali terapie raggiunge appena il 68% mentre la percentuale di non fumatori responsivi arriva anche al 94%. [Bartalena e coll., 2000, Bartalena e coll., 2002]

Fumare tende anche a far aumentare il volume tiroideo e favorire la comparsa del gozzo, probabilmente per l'azione del tiocianato inalato col fumo che è una potente e ben nota sostanza gozzigena.

Nei pazienti con abitudine al fumo è stato riscontrato inoltre un aumento del titolo di anticorpi anti-tireoglobulina (anti-TG) [Burch e Wartofsky, 1993; Bartalena e coll., 2000] probabilmente correlato alla elevata stimolazione dei recettori acetilcolinici e all'elevata somiglianza tra la tireoglobulina e l'acetilcolinesterasi, abbondante nelle giunzioni neuromuscolari anche dei muscoli extraoculari. [Burch e Wartofsky, 1993]

Il modo con cui il fumo tende a far peggiorare l'oftalmopatia non è perfettamente noto. Sicuramente vi è un effetto irritante diretto, tuttavia si evidenzia anche un ruolo sul microcircolo oculare, in quanto il fumo crea una sorta di ipossia nel tessuto orbitario che lo induce a rilasciare delle citochine che, con un'azione autocrina e paracrina, possono contribuire al progredire di alcuni

degli eventi fisiopatologici che caratterizzano l'oftalmopatia [Bartalena e coll., 2000].

Per ultimo, ma non per importanza, vi è lo stato di funzionalità tiroidea nei soggetti col morbo di Basedow. E' ormai accertato che l'ipertiroidismo, in questa malattia, è correlato ad un peggioramento dell'oftalmopatia, ma studi dimostrano che anche l'ipotiroidismo, ad esempio post trattamento dell'ipertiroidismo, può peggiorare la situazione oculare. Anche in questo caso il motivo non è perfettamente noto, ma si presume che in fase di ipotiroidismo si produca una quantità maggiore di TSH per cui gli anticorpi diretti contro questa sostanza e contro il suo recettore aumentino, incrementando le manifestazioni cliniche. [Burch e Wartofsky, 1993; Bartalena e coll., 2002].

EZIOLOGIA E PATOGENESI

L'ipotesi patogenetica più accreditata riguardo all'oftalmopatia Basedowiana prevede che le cellule T riconoscano un antigene in comune al tessuto tiroideo ed orbitario, il quale determinerebbe l'innescò di un processo autoimmune. Questo evento può essere facilitato dalla circolazione o dalla presenza locale di molecole di adesione, la cui espressione è indotta dalle citochine, che possono infatti essere correlate con i livelli di attività della malattia.

Dopo che le cellule T hanno infiltrato l'orbita, l'antigene comune può essere riconosciuto dal recettore CD4 dei linfociti T e la variabilità genica di questo recettore supporterebbe il concetto di una reazione immunitaria antigene-specifica. Dopo che è avvenuto il riconoscimento CD4-antigene, i linfociti possono produrre citochine che amplificano il segnale attivando sia i linfociti CD8 sia la produzione di anticorpi da parte dei linfociti B. L'analisi fenotipica dei cloni di cellule T dal tessuto retrorbitario in pazienti con oftalmopatia Basedowiana ha rivelato la predominanza di cellule T con profilo T helper1 (Th1) che producono citochine infiammatorie quali interleuchina 2, interferone

gamma e fattore di necrosi tumorale alfa, ma sono presenti anche cellule T con profilo T helper 2 (Th2) che rilasciano interleuchina 4, interleuchina 5 ed interleuchina 10: queste differenze possono essere correlate a differenti stadi della malattia o a differenti livelli di attività.

Le citochine inducono l'espressione del complesso maggiore di istocompatibilità di classe II e delle proteine heat-shock 72 (HSP-72) che sono importanti per il riconoscimento dell'antigene e per la molecola-1 di adesione intercellulare che è a sua volta necessaria per il reclutamento di linfociti T. Inoltre le citochine stimolano i fibroblasti nella sintesi e nella secrezione di glicosamminoglicani solubili (GAGs) che, essendo osmoticamente attivi, richiamano liquidi e contribuiscono all'edema muscolare, al rigonfiamento periorbitario, allo spostamento del globo con possibile esoftalmoe all'aumento di volume dei muscoli extraoculari.

Infarcimento fibroso e infiammatorio del grasso retrobulbare completano il quadro patogenetico della regione in esame [Burch e Wartofsky, 1993].

L'espansione del contenuto orbitario è anche correlata con la proliferazione di fibroblasti indotta dalle citochine. I fibroblasti orbitari possono così contribuire al perpetuarsi della reazione immunitaria nell'orbita proteggendo i linfociti T dall'apoptosi. I fibroblasti orbitari includono una sottopopolazione di cellule (preadipociti) che sottoposti ad un particolare stimolo ormonale si differenziano in adipociti e possono contribuire all'incremento di volume del tessuto adiposo retrorbitario [Bartalena e coll., 2000].

Numerose sono le considerazioni, domande e le perplessità che insorgono da questa teoria eziopatogenetica.

Ad esempio quale sia questo antigene comune che può generare tale reazione confinata soltanto a tiroide ed orbita e quale la cellula orbitaria bersaglio per le cellule T.

Il recettore del TSH è probabilmente l'antigene in comune e questo concetto è supportato da diverse dimostrazioni sperimentali in cui, usando la trascrittasi

inversa per il recettore del TSH, è stata dimostrata la presenza di mRNA del recettore per il TSH nel tessuto retrorbitario. La presenza del TSH-R è stata dimostrata nei fibroblasti orbitari e pretibiali usando anticorpi diretti contro il dominio extracellulare del recettore.

Un'alterazione puntiforme nel codone 52 del dominio extracellulare del codone del TSH che comporta la sostituzione di una prolina con una treonina è stata trovata in pazienti con oftalmopatia Basedowiana e ne spiegherebbe il polimorfismo autoimmune, ma sono stati proposti come possibili antigeni anche la tireoglobulina o la perossidasi.

Altri possibili antigeni coinvolti sarebbero:

- una proteina di 63 kD che lega il calcio chiamata calsequestrina, espressa nei muscoli extraoculari e scheletrici ma non nella tiroide;
- una proteina di 53 kD che lega il calcio chiamata sarcolemmina, che ha la stessa espressione della calsequestrina;
- una proteina di 64 kD chiamata proteina 1D appartenente ad una subunità della succinato deidrogenasi mitocondriale, anche se manca la specificità di tale proteina per i due organi bersaglio della patologia (è espressa infatti nei muscoli extraoculari, nei muscoli scheletrici, nella tiroide ed in altri tessuti).

Queste ipotesi non sono però ancora state confermate.

Recentemente è stata proposta da alcuni autori una proteina detta G2s, prodotta soltanto nel tessuto extramuscolare oculare, nella tiroide e nel tessuto muscolare scheletrico [Bartalena e coll., 2000]. Il preferenziale coinvolgimento del muscolo extraoculare rispetto allo scheletrico potrebbe imputarsi alla loro diversità, in quanto il primo ha un rapporto “innervazione per miocita” più elevato, aspetti morfologici differenti e forse una differente origine embrionale. Le cellule target della risposta autoimmune nella oftalmopatia Basedowiana rimangono da definirsi, ma i fibroblasti e gli adipociti sono molto probabilmente le prime cellule ad essere coinvolte. Le cellule muscolari potrebbero essere

l'obiettivo dei fenomeni secondari e contribuire al perpetuarsi della reazione autoimmune, sebbene l'attuale stato di conoscenze non consenta di escludere che anche queste ultime giochino un ruolo primario.

Il ruolo di numerosi antigeni muscolari rimane da chiarire. Si ipotizza che molti di questi, normalmente localizzati intracellularmente, possano venire espressi dopo che vi sia stato un danno muscolare. Gli anticorpi diretti contro questi antigeni non rappresenterebbero quindi l'evento primario, ma una risposta secondaria che andrebbe a contribuire alla reazione infiammatoria orbitaria.

In base ai suddetti concetti patogenetici i muscoli extraoculari rappresenterebbero le strutture che per prime risultano coinvolte in questa patologia, presentando un ispessimento a carico del ventre muscolare.

Queste affermazioni tuttavia non trovano un esatto riscontro nella clinica. Gli ultimi studi istologici delle fibre muscolari in vivo di soggetti affetti infatti presentano una ultrastruttura normale con normali miociti ed intensa proliferazione soltanto dei fibroblasti perimisiali, con infiltrazione linfocitaria. Da ciò si deduce che il danno muscolare è soltanto esterno e che la reazione anticorpale contro gli antigeni muscolari è un effetto tardivo, successivo all'interessamento dei miociti [Burch e Wartofsky, 1993].

Un'altra considerazione da aggiungere è che, nonostante gli autoanticorpi tiroidei siano i primi elementi ricercati per poter far diagnosi di Basedow, nello spazio retrobulbare i linfociti B (responsabili della produzione di anticorpi verso antigeni oculari) sono presenti soltanto in piccola parte rispetto ai linfociti T (responsabili della risposta citotossica cellulare).

La patogenesi pertanto non è ancora ben definita, ma negli ultimi anni sono stati fatti numerosi passi in avanti nella comprensione di questa malattia tanto complessa e difficile da trattare.

PRESENTAZIONE CLINICA

Lo spettro di coinvolgimento delle strutture oculari nell'Oftalmopatia Basedowiana va da anomalie molto lievi, che possono essere rilevate solo mediante un preciso e attento esame clinico, fino a condizioni drammatiche che comportano gravi disturbi della funzione visiva ed alterazioni esteticamente deturpanti.

Se la patogenesi della patologia in esame tuttora non è perfettamente compresa, il quadro clinico della stessa è ormai chiaro e ben conosciuto.

L'oftalmopatia Basedowiana può presentarsi con i seguenti segni:

- retrazione palpebrale
- oftalmopatia infiltrativa che comprende:
 - interessamento dei tessuti molli
 - coinvolgimento del segmento anteriore, in particolare di congiuntiva e cornea
 - proptosi
 - miopatia
 - neuropatia ottica

Retrazione palpebrale

Il coinvolgimento palpebrale, soprattutto della palpebra superiore, è presente in quasi tutti i pazienti con Oftalmopatia Basedowiana e la retrazione palpebrale è un segno patognomonico della malattia. Si presenta con il segno di Dalrymple, cioè una retrazione palpebrale superiore e/o inferiore, con edema ed ispessimento delle stesse ed è responsabile di problemi funzionali ed estetici a seconda del grado di severità della retrazione.

I meccanismi responsabili di tale manifestazione clinica non sono ancora del tutto chiari e sarebbero rappresentati sia dall'aumento della stimolazione

simpatica del muscolo di Muller, probabilmente secondario all'ipertiroidismo, sia dalla fibrosi e dall'adesione dei muscoli retrattori superiori, nonché dall'aumento del tono e dell'attività del complesso muscolare superiore (elevatore-retto superiore) in risposta all'ipoforia prodotta dal muscolo retto inferiore per fibrosi e contrazione dello stesso.

Per la palpebra inferiore, invece, la retrazione sarebbe da imputarsi, nella maggior parte dei casi, alla fibrosi reattiva all'inflammazione, che su di questa eserciterebbe una trazione maggiore.

L'edema e l'ispessimento palpebrali sono causati dall'accumulo di liquido sotto la cute e l'orbicolare e dall'infiltrazione dei tessuti al di dietro del setto orbitario [Kanski, 2004].

Oltre al segno di Dalrymple possiamo notare altri segni:

- il segno di von Graefe: consiste in un'assenza o un ritardo della discesa della palpebra superiore nello sguardo in basso
- il segno di Kocher: sguardo fisso, ipervigile, quasi spaventato
- il segno di Rosenbach: sottile tremore palpebrale a palpebre socchiuse
- il segno di Stellwag: riduzione della frequenza e dell'ampiezza dell'ammicciamento.

E' chiaro che questa va distinta dalla pseudoretrazione palpebrale dovuta alla proptosi bulbare e da altre cause di retrazione palpebrale quali alterazioni del mesencefalo, farmaci simpaticomimetici, sindrome di Parinaud, ptosi monolaterale con iperfunzione dell'elevatore controlaterale e altre patologie meno frequenti [Kanski, 2004].

L'instabilità del film lacrimale e una frequente e prolungata esposizione corneale per una non completa chiusura palpebrale (lagofalmo), possono portare a cheratite puntata iniziale e ad una vera e propria ulcerazione nei casi più gravi. Semplici metodiche quali lacrime alla metilcellulosa frequentemente istillate e, in casi più gravi, interventi semplici come una tarsorrafia anche parziale possono eliminare o ridurre al minimo il rischio di un'ulcerazione corneale [Burch e

Wartofsky, 1993].

Coinvolgimento dei tessuti molli

L'infiammazione dei tessuti molli orbitari porta a sintomi che includono epifora o aumentata lacrimazione, fotofobia, sensazione di corpo estraneo e dolore retrorbitario.

I segni di coinvolgimento dei tessuti molli sono l'ispessimento periorbitario e palpebrale, iperemia congiuntivale ed episclerale, chemosi, cheratocongiuntivite limbica superiore ed aumento del volume della ghiandola lacrimale che può portare a cheratocongiuntivite secca. Questi sintomi sono spesso fonte di notevole disagio per i pazienti ed esteticamente deturpanti.

Anche se poco considerati nelle classificazioni per la difficile possibilità di quantificarli oggettivamente, per la loro asimmetria, per la minore gravità ai fini della visione rispetto ad altri come la neuropatia ottica tiroidea, sono proprio tali segni che ci possono indicare il grado di attività della patologia. Per questo è necessario osservarli e trattarli per alleviare la sintomatologia del paziente e capire il grado di attività della malattia anche ai fini terapeutici [Kanski, 2004].

Tra i diversi meccanismi responsabili della congestione orbitaria, oltre all'aumento del volume delle strutture in essa contenute (muscoli oculari e grasso retrobulbare) direttamente correlato al processo infiammatorio, si ritiene che possa essere presente un difetto del drenaggio da parte della vena oftalmica superiore causato dall'ingrossamento del muscolo retto superiore.

A questi meccanismi si attribuirebbe inoltre la responsabilità dell'aumento della pressione intraoculare, che deve essere quindi misurata, sia in posizione primaria che in supraversione. Durante la posizione di sguardo verso l'alto la contrazione muscolare infatti determinerebbe un ulteriore ostacolo al drenaggio venoso e al deflusso dell'umore acqueo.

Proptosi

La proptosi è definita come un aumento della protusione del bulbo oculare di 2 mm al di sopra del limite superiore della norma ed è un aspetto clinico caratteristico della oftalmopatia Basedowiana. Questa patologia rappresenta la causa più frequente di proptosi monolaterale. Nella maggior parte dei casi si tratta della fase iniziale di un processo che avrà successivamente decorso bilaterale. La proptosi è causata dall'aumentata pressione intraorbitaria in seguito all'ingrossamento muscolare ed alla proliferazione del grasso e del tessuto connettivo retrobulbare.

Alcuni Autori vedono in questo segno un meccanismo di protezione dell'organismo che tenterebbe di preservare il nervo ottico dall'aumento pressorio intraorbitario spostando in avanti l'occhio. Occorre sottolineare, tuttavia, che questo meccanismo è comunque autolimitante, poichè l'occhio ha dei sistemi che impediscono una protrusione illimitata dello stesso [Kanski, 2004].

Il reale problema si pone nel diagnosticare e classificare il grado di proptosi oculare: infatti è difficile stabilire una misurazione limite oltre la quale considerare un occhio in proptosi in quanto vi sono differenze della lunghezza oculare tra le varie razze (20 mm nei caucasici, 22 mm negli americani africani, 18 mm tra i giapponesi) e variazioni individuali dipendenti da un eventuale difetto refrattivo dei pazienti (miopi con occhio più lungo, ipermetropi più corto). Inoltre frequentemente non disponiamo di una misurazione pre-proptosi. Da quanto detto emerge come non sia così facile valutare se il valore misurato superi i 2 mm oltre il limite superiore segnato come cut-off e si possa quindi parlare di proptosi [Burch e Wartofsky, 1993; Kanski, 2004].

Comunque la proptosi, definita come la presenza di un esoftalmo di 2 mm al di sopra dei limiti superiori della norma, è stata stimata essere presente nel 20-30% dei pazienti ed è bilaterale nell'80-90% dei casi.

La protusione oculare non è influenzata dalla riduzione dell'ipertiroidismo anche se il ritorno all'eutiroidismo ne potrebbe bloccare il peggioramento.

Per quanto riguarda la motilità oculare, una limitazione di modesta o grave entità è presente in circa il 15-20% dei pazienti e rappresenta, dopo il coinvolgimento dei tessuti molli, la seconda manifestazione clinica più frequente.

Miopatia restrittiva

Il coinvolgimento dei muscoli extraoculari è caratterizzato da un loro aumento fino ad otto volte le dimensioni normali. Utilizzando metodiche d'indagine altamente sensibili come l'ecografia orbitaria o la TC, è possibile dimostrare l'ingrossamento dei muscoli oculari estrinseci nel 60-90% dei pazienti affetti da Oftalmopatia Basedowiana. Si possono riconoscere tre fasi successive: una prima fase, definita congestizia, in cui vi è una infiltrazione da parte di cellule mononucleate, una proliferazione dei fibroblasti del perimisio e un richiamo di edema infiammatorio; segue una seconda fase, detta degenerativa, che si accompagna alla progressiva degenerazione delle fibre muscolari interessate che riducono la loro elasticità; si conclude il processo con la terza fase di fibrosi muscolare. Questa condizione, che prende il nome di miopatia restrittiva [Burch e Wartofsky, 1993; Kanski, 2004], è caratterizzata da una paralisi dello sguardo verso l'alto, spesso monolaterale, dovuta ad una contrattura fibrosa del muscolo retto inferiore (che simula una paralisi del retto superiore), da visione offuscata nello sguardo binoculare, diplopia intermittente o costante e sensazione di limitazione nei movimenti oculari. Il movimento che più frequentemente viene limitato è quello verso l'alto, seguito dall'abduzione; più rare sono le limitazioni dell'adduzione e dell'infraduzione. Il meccanismo di questo coinvolgimento disomogeneo, che vede il muscolo retto inferiore il primo ad essere colpito, è decisamente poco chiaro.

La TC è di particolare aiuto nel differenziare l'interessamento muscolare

caratteristico dell'oftalmopatia Basedowiana da quello presente in altre patologie orbitarie infiammatorie o infiltrative. L'ingrossamento dei muscoli oculari in questo disturbo è caratterizzato da un coinvolgimento del ventre muscolare con risparmio della loro inserzione tendinea, che risulta invece interessata in altre forme infiammatorie [Bartalena e coll., 2000].

Neuropatia ottica

La sofferenza del nervo ottico è il risultato della compressione che avviene a livello dell'apice orbitario per l'ingrossamento dei muscoli oculari e del tessuto connettivo orbitario. Questa complicanza è presente in circa il 9% dei pazienti, ma il suo precoce riconoscimento è di fondamentale importanza in quanto il 21% di questi pazienti va incontro a un grave deficit visivo irreversibile. Quando presente, si manifesta bilateralmente nel 65-85% dei casi, anche se in maniera asimmetrica. L'età media dei pazienti con neuropatia ottica è più elevata rispetto a quella dei pazienti con funzione visiva normale ed i pazienti con patologie vascolari quali il diabete mellito o i forti fumatori sembrano essere a maggior rischio.

Inoltre la neuropatia ottica sembra colpire più precocemente quei pazienti in cui la proptosi è meno pronunciata (proprio perché la proptosi sembra essere un meccanismo naturale di protezione nei confronti del nervo ottico). I sintomi di neuropatia ottica includono una riduzione dell'acuità visiva, la quale può comparire sia in maniera insidiosa che acutamente, ed una lenta e progressiva perdita della visione centrale.

La presenza di neuropatia ottica deve essere esclusa mediante un'attento esame clinico poichè l'acuità visiva è generalmente normale nelle fasi iniziali e poichè lo stesso disturbo lamentato dal paziente può essere erroneamente attribuito a disfunzione corneale o dei muscoli oculari [Bartalena e coll., 2000].

Vanno quindi attentamente ricercate all'esame clinico alterazioni del senso cromatico, discromatopsia, un difetto pupillare afferente e deficit del campo

visivo che si presentano come scotomi centro-paracentrali. L'esame del fondo oculare appare spesso normale anche se possono occasionalmente essere presenti edema o segni di atrofia della papilla e/o pieghe corioretiniche probabilmente dovute allo stiramento del nervo ottico. Si osservano, inoltre, segni di congestione vascolare e possibile aumento della pressione intraoculare. L'anamnesi, il quadro clinico e gli esami strumentali ci aiutano nella diagnosi [Burch e Wartofsky, 1993; Kanski, 2004]. La TC è in questo caso fondamentale per dimostrare l'affollamento dell'apice orbitario, che rappresenta uno dei principali fattori che predispongono allo sviluppo di neuropatia ottica nei pazienti affetti da oftalmopatia Basedowiana [Bartalena e coll., 2000].

CLASSIFICAZIONE DIAGNOSTICA

Avendo osservato la patogenesi e il quadro clinico occorre adesso descrivere la classificazione diagnostica utilizzata nei pazienti con sospetta o conclamata oftalmopatia di Graves, classificazione che è molto importante anche ai fini terapeutici.

Werner e altri membri dell'ATA (American Thyroid Association) hanno proposto una classificazione considerando degli aspetti che si possono riassumere sotto l'acronimo "NO SPECS" [Burch e Wartofsky, 1993, Bartalena e coll., 2000].

N= (no symptoms or signs) no sintomi e segni (classe 0)

O= (only signs) segni come sguardo fisso e per lo più
retrazione palpebrale (classe 1)

S= (soft tissue) coinvolgimento dei tessuti molli (classe 2)

P= (proptosis) comparsa di proptosi di più di 20 mm (classe 3)

E= (extraocular muscle) coinvolgimento dei muscoli extraoculari (classe 4)

C= (corneal involvment) coinvolgimento corneale (classe 5)

S= (sight loss) perdita visiva dovuta a neuropatia ottica (classe 6)

In italiano potrebbe trasformarsi in ARTEMCO:

A= asintomatica

R= retrazione palpebrale

T= tessuti molli

E= esoftalmo

M= muscoli extraoculari

C= cornea

O= otticopatia tiroidea

Ciascuna classe è stata ulteriormente graduata in varie sottoclassi a seconda del grado di intensità dei sintomi e segni presenti nel soggetto ed in particolare avremo:

classe 2-0 se i segni e/o sintomi a carico dei tessuti molli sono assenti

classe 2-a se i segni e/o sintomi a carico dei tessuti molli sono minimi

classe 2-b se i segni e/o sintomi a carico dei tessuti molli sono moderati

classe 2-c se i segni e/o sintomi a carico dei tessuti molli sono marcati

classe 3-0 se la proptosi >3 mm al limite superiore è assente

classe 3-a se la proptosi è 3-4 mm oltre il limite superiore

classe 3-b se la proptosi è 5-7 mm oltre il limite superiore

classe 3-c se la proptosi è >8 mm oltre il limite superiore

classe 4-0 se il coinvolgimento dei muscoli extraoculari con diplopia e/o altri segni e sintomi è assente

classe 4-a se c'è una limitazione di movimento nelle posizioni estreme di

sguardo

classe 4-b se c'è un'evidente restrizione della motilità oculare

classe 4-c se c'è immobilizzazione di uno o dei due bulbi oculari

classe 5-0 se la cornea non è coinvolta

classe 5-a se c'è un punteggiamento corneale

classe 5-b se c'è un'ulcera corneale

classe 5-c se c'è edema, necrosi e perforazione corneale

classe 6-0 se la neuropatia ottica è assente

classe 6-a se c'è pallore papillare, o deficit del campo visivo e acuità visiva ridotta al massimo a 3/10

classe 6-b con stessi segni ma con acuità visiva ridotta tra 1/10 e 2/10 scarsi

classe 6-c con visione < 1/10 fino alla cecità completa [Burch e Wartofsky, 1993].

Questa classificazione permette di avere una descrizione chiara e sintetica dell'intero quadro clinico, ma nonostante questo è stata soggetta a numerose critiche.

Innanzitutto non permette di visualizzare l'intensità dell'attività della malattia per cui si può ottenere soltanto un quadro "statico", momentaneo, della situazione del paziente nel momento in cui viene alla visita.

Non c'è, inoltre, una sequenzialità tra le varie classi, poiché, ad esempio, un paziente può inizialmente presentare una retrazione palpebrale (classe 1) e poi sviluppare una proptosi (classe 3) senza apparente coinvolgimento dei tessuti molli (classe 2).

Nelle varie classi, inoltre, non è possibile registrare piccole variazioni all'interno delle stesse, ad eccezione dei cambiamenti consistenti previsti dallo schema prefissato. [Burch e Wartofsky, 1993]

Di conseguenza questa classificazione ci permette di “fotografare” il paziente ma non di avere uno score per seguirlo nel tempo e di conseguenza stabilire sulla base di questo se iniziare, modificare, sospendere un trattamento medico e/o chirurgico terapeutico.

Molti Autori si sono adoperati per modificare tale classificazione. Tra di essi possiamo annoverare Van Dyk col suo “RELIEF” [Burch e Wartofsky, 1993], Sergott [Burch e Wartofsky, 1993], Kahaly [Burch e Wartofsky, 1993], Feldon e Unsold [Burch e Wartofsky, 1993], Mourits [Burch e Wartofsky, 1993], Frueh [Burch e Wartofsky, 1993] e altri, ma in particolare Donaldson che ha tentato di stabilire dei parametri quantitativi per le varie classi, assegnando un punteggio da 0 a 3 punti per le classi dalla 2 alla 6, indicando con 0 la sottoclasse 0, con 1 un coinvolgimento minimo, 2 moderato, 3 marcato e ottenendo un massimo score di 15 punti. Sebbene abbastanza utilizzato anche questa metodica non è impeccabile: in particolare emerge il problema di considerare allo stesso modo alterazioni di gravità sicuramente differente. Non si può certo paragonare, infatti, una marcata neuropatia ottica ad un marcato coinvolgimento dei tessuti molli anche se per entrambi, secondo questa classificazione, viene assegnato un punteggio di 3 punti. Per ovviare a questo è stato modificato lo score per la neuropatia ottica, che è sicuramente la complicanza peggiore, per la quale è stato stabilito un punteggio da 3 a 9 punti.

In seguito è stato introdotto anche Clinical Activity Score, riassunto in 7 punti [Burch e Wartofsky, 1993], modificato successivamente da Mourits nel 1997 [Mourits e coll, 1997].

CAS (CLINICAL ACTIVITY SCORE)

1. dolore spontaneo retrobulbare
2. dolore al movimento oculare
3. eritema palpebrale
4. edema o semplice rigonfiamento palpebrale

- 5. iniezione congiuntivale
- 6. chemosi congiuntivale
- 7. rigonfiamento della caruncola

Si assegna 1 punto per ogni elemento presente.

Nel 1999 nasce l'European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO), consorzio multidisciplinare di medici specialisti in oftalmologia, endocrinologia, epidemiologia e radiologia provenienti dai maggiori centri di riferimento europei. Lo scopo di questa associazione è sviluppare dei metodi di giudizio standardizzati per la valutazione dei pazienti affetti da morbo di Basedow.

EUGOGO ha proposto una tabella per la classificazione diagnostica dell'oftalmopatia basedowiana che prende spunto dalle classificazioni proposte in passato con alcune innovazioni. Ad esempio, per standardizzare la valutazione delle componenti soggettive della oftalmopatia basedowiana, viene suggerito l'utilizzo di un atlante fotografico comparativo a colori mediante il quale si possono ottenere precise definizioni dei segni clinici ed esempi per stabilire la classe diagnostica di appartenenza del soggetto. Viene inoltre incluso nella classificazione un questionario per la valutazione della qualità della vita dei soggetti. Paragonando le valutazioni ed i punteggi assegnati ad un gruppo di pazienti, visitati durante la stessa giornata da diversi membri dell'EUGOGO, è stato osservato che alcuni parametri possono essere categorizzati in modo più attendibile segnalando solo se sono presenti o assenti. All'interno della tabella proposta è inoltre incluso anche il Clinical Activity Score (CAS) mediante il quale viene definita l'attività della malattia [EUGOGO, 2006].

European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) recommendations for assessment of GO in routine clinical practice in specialist multidisciplinary clinics and for clinical trials.

(a) Activity measures based on the classical features of inflammation (10): clinical activity score (CAS) (13). The final score (maximum 7) is the sum of all items present

Spontaneous retrobulbar pain

Pain on attempted up- or down gaze

Redness of the eyelids

Redness of the conjunctiva

Swelling of the eyelids

Inflammation of the caruncle and/or plica

Conjunctival oedema

(b) Severity measures

Lid aperture (distance between the lid margins in mm with the patient looking in the primary position, sitting relaxed and with distant fixation)

Swelling of the eyelids (absent, mild, moderate, severe) (10)

Redness of the eyelids (absent, present) (10)

Redness of the conjunctivae (absent, mild, moderate, severe) (10)

Conjunctival oedema (absent, present) (10)

Inflammation of the caruncle or plica (absent, present) (10)

Exophthalmos (measured in mm using the same Hertel exophthalmometer and same intercanthal distance for an individual patient)

Subjective diplopia score (0, no diplopia; 1, intermittent, i.e. diplopia in primary position of gaze, when tired or when first awakening; 2, inconstant, i.e. diplopia at extremes of gaze; 3, constant, i.e. continuous diplopia in primary or reading position)

Eye muscle involvement (ductions in degrees) (10)

Corneal involvement (absent/punctate keratopathy/ulcer)

Optic nerve involvement

Best corrected visual acuity

Colour vision

Visual fields (to be included only if optic nerve compression is suspected)

Optic disc

Relative afferent pupillary defect (absent/present)

STORIA NATURALE

Risulta difficile prevedere l'evoluzione clinica e la prognosi della Oftalmopatia Basedowiana. Nella maggior parte dei casi la patologia presenta una rapida progressione, raggiungendo il massimo delle manifestazioni cliniche dopo un intervallo relativamente breve (pari a 6-24 mesi), seguita da una prolungata fase di stabilizzazione e successivamente da un graduale, ma spesso incompleto, miglioramento.

La difficoltà nello stabilire la prognosi è dovuta alla multi-fattorialità dei meccanismi patogenetici, alla variabilità individuale di elementi anatomici e all'influenza di condizioni vascolari sistemiche. In generale le diverse manifestazioni cliniche hanno un decorso estremamente variabile. La retrazione palpebrale è la manifestazione clinica che meno facilmente regredisce, mentre le conseguenze del coinvolgimento dei tessuti molli tendono a migliorare con il tempo nella maggior parte dei pazienti. L'oftalmoplegia ha minori probabilità di regredire rapidamente e spontaneamente, anche se il 30-40% dei soggetti presenta un qualche grado di miglioramento nel corso del follow-up. La proptosi è la manifestazione clinica che ha minori possibilità di regressione.

La necessità di identificare un sistema per un corretto ma soprattutto preciso inquadramento clinico di questo disturbo è di fondamentale importanza per poter impostare adeguati regimi terapeutici. L'enorme variabilità delle manifestazioni cliniche della malattia e il suo decorso rendono infatti estremamente difficoltosa un'impostazione terapeutica omogenea ed unitaria. Nella maggior parte dei pazienti le manifestazioni cliniche dell'oftalmopatia hanno un decorso che si autolimita, rendendo quindi il trattamento indirizzato solo a risolvere la sintomatologia clinica (lacrime artificiali, elevazione della testa durante il riposo notturno per ridurre la stasi venosa).

Per quanto riguarda il trattamento, indispensabile risulta il riconoscimento della fase della malattia, indipendentemente dal tipo di manifestazioni cliniche e dalla

severità di queste. La forma cronica risulta infatti refrattaria a qualsiasi trattamento antinfiammatorio, mentre la forma attiva può trarre un notevole beneficio dalla terapia steroidea, dalla radioterapia o da una combinazione delle due [Wiersinga e Prummel, 2000].

CENNI DI TERAPIA

Prima di trattare la terapia dell'oftalmopatia Basedowiana è importante accennare al trattamento dell'ipertiroidismo poiché nonostante i recenti e importanti progressi diagnostici, ancora oggi è impossibile stabilire in maniera certa se ed in che modo questo disturbo oculare dipenda dall'ipertiroidismo autoimmune. Inoltre l'incapacità di identificare con certezza gli eventi che mettono in moto tutto il meccanismo patologico rende conto delle difficoltà che si incontrano nell'instaurare regimi terapeutici di sicura efficacia che vadano oltre le semplici misure palliative.

La tireotossicosi da sola è ritenuta di poca o scarsa influenza sul processo autoimmune. Viceversa gli effetti dell'ipersecrezione di TSH o dell'ipotiroidismo sono, secondo alcuni Autori, di estrema importanza nel promuovere lo sviluppo dei segni di orbitopatia. Il meccanismo alla base di ciò è ancora sconosciuto. Una possibile spiegazione vedrebbe uno stimolo, da parte del TSH, alla produzione o alla presentazione di un antigene tiroideo-oculare comune.

Inoltre l'ipertiroidismo precede spesso l'oftalmopatia e per questo esso viene spesso precocemente trattato. A questo punto, in caso di oftalmopatia risulta difficile capire se essa si sia sviluppata, migliorata o peggiorata per il normale decorso della patologia oppure in relazione al tipo di trattamento effettuato [Bartalena e coll., 2000, Bartalena e coll., 2002].

Vi sono numerosi approcci terapeutici: tra i più utilizzati la terapia farmacologica con antitiroidei quali metimazolo, propiltiouracile ed altri.

Numerosi studi hanno dimostrato che questi farmaci riducono e controllano

discretamente l'ipertiroidismo e non modificano il decorso dell'oftalmopatia. Il loro principale problema, tuttavia, è il discreto numero di recidive di ipertiroidismo alla loro sospensione, che potrebbe incrementare la reazione autoimmunitaria anti-tiroidea e di conseguenza quella anti-oculare, con peggioramento dell'oftalmopatia.

Altra possibilità nel trattamento dell'ipertiroidismo è la terapia con radioiodio. Essa è la tecnica più comunemente usata negli USA (45%), mentre in Europa è meno affermata (<25%), soprattutto se i pazienti hanno una oftalmopatia già presente al momento del trattamento. Infatti, anche se i risultati degli studi effettuati non sono uniformi e concordi, sembra che questa terapia possa favorire un peggioramento dell'oftalmopatia, soprattutto in quei pazienti che presentano altri cofattori importanti come il fumo di sigaretta, valori pre-trattamento elevati di T3, elevate quantità di anticorpi anti-TSH e anti-TSH recettore [Bartalena e coll., 2002].

Il motivo per cui questa terapia dovrebbe peggiorare o favorire la comparsa di un'oftalmopatia non è perfettamente noto, anche se studi suggeriscono che il danno provocato alla tiroide allo scopo di ridurre la produzione dell'ormone tiroideo, faciliti al tempo stesso lo smascheramento e la eventuale immissione in circolo di antigeni tiroidei che possono amplificare la conseguente reazione immunitaria e peggiorare il quadro clinico in entrambi i distretti.

Il largo uso di questa tecnica dipende dalla grande efficacia dimostrata nei confronti dell'ipertiroidismo con una percentuale di recidive alla sospensione del trattamento nettamente minore che nei pazienti sottoposti a terapia con antitiroidei. Inoltre numerosi studi hanno dimostrato come un peggioramento dell'oftalmopatia nella maggior parte dei pazienti non si verifica e che tali complicanze possono essere prevenute con una dose di prednisone orale (0.4-0.5 mg/kg/giorno) somministrato contemporaneamente al trattamento e prolungato per circa 3 mesi, soprattutto nei pazienti con rischio più elevato. Tuttavia, la presenza di un'oftalmopatia, magari di grado moderato, in pazienti ad alto

rischio, considerando i possibili effetti collaterali di un trattamento con glucocorticoidi, deve sempre spingere il medico che decida di intraprendere tale trattamento a discuterne anche con il paziente, spiegandogli i rischi e i vantaggi a cui può andare incontro [Bartalena e coll., 2002].

Altra tecnica utilizzata è la tiroidectomia subtotale o totale. Se questa tecnica risolve abbastanza facilmente il problema endocrino, essa non sembra influenzare il normale decorso dell'oftalmopatia. Gli Autori che si sono occupati di questa tecnica sostengono che i migliori risultati si hanno se l'intervento viene effettuato al massimo 2 anni dopo la comparsa dell'oftalmopatia e riferiscono che non sembra esserci differenza tra l'intervento subtotale e totale. In questo caso non serve alcun trattamento con glucocorticoidi post-trattamento.[Bartalena e coll., 2002]

In pazienti con spiccata reazione immunitaria, elevati tassi anticorpali e attività della patologia su entrambi i distretti si potrebbe anche effettuare una ablazione totale della tiroide, cioè un'asportazione del parenchima tiroideo seguito da un trattamento con radioiodio per eliminare le cellule rimanenti. Questa tecnica, tuttavia sembra non garantire comunque la completa distruzione tiroidea anche in quei pazienti che dopo tale trattamento risultano ipotiroidei e necessitano di somministrazione di L-T4. Il miglioramento oculare sembra osservarsi entro 4 - 24 mesi dall'ablazione e si può evidenziare in quei pazienti con una recente o assente storia oftalmologica. Il razionale di questa tecnica, se fosse confermata la teoria eziopatogenetica del disordine autoimmunitario e della presunta cross-reazione tra antigeni tiroidei e orbitali, risulta nel fatto che eliminando gli antigeni tiroidei, si dovrebbe ridurre anche la produzione di nuovi anticorpi e l'amplificazione della reazione immunitaria. Se il paziente non avesse mai presentato segni di oftalmopatia, questa tecnica dovrebbe prevenire la comparsa di un eventuale coinvolgimento oculare, anche se non ci sono studi retrospettivi specifici che possono confermare tale teoria. Allo stesso modo un'oftalmopatia ormai avanzata gioverebbe poco, per i motivi appena detti, dell'ablazione

tiroidea perché la reazione autoimmunitaria si amplificherebbe da sola pur senza la ghiandola di partenza [Bartalena e coll., 2002].

TERAPIA DELL'OFTALMOPATIA

Le misure terapeutiche per il trattamento dell'oftalmopatia comprendono alcune misure preventive, trattamenti la cui efficacia è ben dimostrata (consolidati) ed altre opzioni in corso di studio (non consolidati).

Le misure preventive sono riconoscibili nell'abolizione del fumo e la tiroidectomia totale; per quanto riguarda i trattamenti consolidati, di sicura efficacia annoveriamo i trattamenti medici con glucocorticoidi e radioterapia e la terapia chirurgica. In fase ancora sperimentale, ricordiamo gli analoghi della somatostatina, gli antagonisti delle citochine, gli antiossidanti, gli immunosoppressori, le immunoglobuline e la plasmateresi.

TERAPIA MEDICA

Il coinvolgimento dei tessuti molli può beneficiare di una terapia con instillazione locale di lubrificanti topici in particolare per il trattamento della cheratocongiuntivite limbica superiore e dell'esposizione e della secchezza corneale. Altre misure terapeutiche utili per questa manifestazione dell'oftalmopatia sono il sollevamento del capo durante il riposo notturno con cuscini per ridurre l'edema infiammatorio e l'occlusione palpebrale durante il sonno per alleviare le cheratopatie da esposizione.

I corticosteroidi di sintesi sono utilizzati da oltre 40 anni nel trattamento dell'Oftalmopatia Basedowiana [Marcocci e coll., 2004] per i noti effetti antinfiammatori e immunosoppressori.

Nel caso dell'oftalmopatia tali effetti includono interferenze sulla funzione linfociti T e B, diminuzione del reclutamento di cellule infiammatorie orbitarie, inibizione della liberazione di mediatori, inibizione della sintesi di GAG dai

fibroblasti orbitari [Krassas e Heufelder, 2001]. La somministrazione pur potendo avvenire per via locale (subcongiuntivale o retrobulbare) trova miglior efficacia nella somministrazione sistemica (orale e venosa) [Bartalena e coll., 2000].

Diversi trial clinici con glucocorticoidi per os hanno mostrato risultati favorevoli nel 60% dei casi, specie sui tessuti molli e neuropatia ottica, meno sulla proptosi e sulla motilità oculare; risulta però difficile il confronto fra i diversi studi per la disomogeneità del campione di pazienti selezionati e della valutazione della risposta clinica.

Diverse sono le problematiche correlate all'uso di glucocorticoidi per via orale, tra cui l'elevata incidenza di effetti collaterali e complicanze data la necessità di alte dosi (60-100 mg/die prednisone o equivalenti) per periodi prolungati (parecchi mesi) ed infine elevata incidenza di riaccensioni dopo sospensione di terapia o durante il tapering (graduale riduzione del dosaggio del farmaco) [Bartalena e coll., 1997], anche se il rebound può essere prevenuto associando radioterapia orbitaria [Bartalena e coll., 2000].

Per tali motivi da oltre 15 anni è stata introdotta la terapia con glucocorticoidi per via endovenosa (IVGC) utilizzando metil-prednisolone con modalità "ad impulsi" in dosi variabili fra 0,5-1 g, a intervalli e durate differenti.

In generale la terapia steroidea determina una rapida regressione del dolore, dell'iperemia e dell'edema congiuntivale, nonché delle modificazioni a cui vanno incontro i tessuti molli orbitari, e risulta estremamente efficace nel controllo della progressione della neuropatia ottica. Proptosi e oftalmoplegia regrediscono invece in maniera estremamente più lenta e spesso incompleta, e rischiano di peggiorare alla sospensione del farmaco. Il razionale di tale terapia si basa sull'efficacia dimostrata in altre malattie autoimmuni rapidamente progressive e sull'osservazione che la malattia è spesso caratterizzata da singola vampata, quindi una serie di impulsi massicci di IVGC a breve termine può essere più efficace di analoga dose cumulativa somministrata in frazioni più piccole e

numerose.

Uno studio recente [Mancocci e coll., 2001] in cui venivano confrontati gli effetti della terapia con glucocorticoidi per via orale e per via venosa associate a radioterapia ha concluso che :

- entrambi i trattamenti sono efficaci,
- la terapia endovenosa ad impulsi è più efficace (79% vs 63%) specie sui tessuti molli e sulla neuropatia ottica ma anche sulla diplopia; meno sulla proptosi
- la terapia endovenosa ad impulsi ha minori effetti collaterali.

Sono stati descritti, in passato, casi di insufficienza epatica acuta fatale dopo IVGC a impulsi [Weissel e Hauff, 2000]: il gruppo di Pisa stima mortalità ~0,37% su 800 pz trattati con IVGC dal '91 al 2003 ma in nessuno di 500 pz con GC orali: la sospensione brusca dei IVGC (senza il tapering eseguito con GC orali) potrebbe esacerbare pre-esistente epatopatia, forse autoimmune. Benchè non sia stabilita una relazione diretta dei IVGC con l'epatite fulminante né la sua patogenesi autoimmune e nonostante la sua estrema rarità, si ritiene prudente evitare una sospensione brusca aggiungendo un ciclo di GC orali (bassa dose per 6 sett.) in coda al protocollo dei IVGC. Sono imperativi controlli della funzione epatica prima, durante e dopo il trattamento.

TERAPIA RADIANTE

Il razionale per l'impiego della radioterapia nell'OT si basa sulla notevole radiosensibilità dei linfociti, che sarebbero i principali responsabili delle manifestazioni cliniche della patologia. La radioterapia risulterebbe inoltre efficace nel ridurre la proliferazione di fibroblasti e la loro produzione di glicosaminoglicani.

Il CTV (Clinical Target Volume), identificato alle sezioni TC, è limitato al contenuto dello spazio retrobulbare e deve interessare solo marginalmente (a seconda della conformazione del cranio) il bulbo oculare, il chiasma e le ghiandole lacrimali, comprendendo obbligatoriamente il decorso del nervo

ottico.

I prerequisiti per un successo dell'irradiazione retro-bulbare sono sostanzialmente quattro:

- che la data di inizio della sintomatologia non sia antecedente a 12 mesi;
- che non coesistano diabete mellito o altre malattie metaboliche in fase di scompenso;
- che i sintomi siano ancora moderati;
- che il paziente non sia stato sottoposto a terapia iodometabolica in precedenza in quanto l'uso di radioiodio peggiora l'esoftalmo nel 15% dei casi.

In tale modo è prevedibile che il range di successo riportato varia dal 50 al 70%; è, comunque, certo che il 30% di questi pazienti dovrà poi nel tempo essere sottoposto ad una chirurgia riabilitativa dei muscoli oculari.

La radioterapia viene in genere somministrata a un dosaggio totale massimo di 20 Gy (2000 rads), che viene suddiviso in 10 frazioni nell'arco di 2 settimane. La tecnica di irradiazione prevede che il paziente venga immobilizzato con materiale modellabile sul viso, che l'irradiazione venga eseguita in modo ottimale con fotoni x dell'Acceleratore Lineare, mediamente di energia pari a 6 MeV con campi di dimensioni 5x5 contrapposti con inclinazione posteriore di 5 gradi per evitare una sovraesposizione dello spazio retrobulbare controlaterale.

La tecnica di irradiazione è stata migliorata nel tempo utilizzando la radioterapia 3D CRT conformazionale che permette di schermare con microlamelle il contorno del bulbo oculare.

Non si hanno invece ancora dati di riferimento sull'uso di tecniche speciali quali la IMRT (Radioterapia ad intensità modulata), che pur avrebbe una sua logica clinica perché si possono modificare le distribuzioni di dose in prossimità degli organi critici ma che comunque risulterebbe estremamente complessa in relazione alla breve durata della cura, alla dose erogata e alla bassa incidenza di complicanze prevedibili.

L'importanza clinica di irradiazione di patologia benigna ha reso necessario

formalizzare la tossicità della cura nello spazio retrobulbare identificando una serie di sintomi la cui intensità viene valutata secondo il RTOG/EORTC grading system e Lent-soma score: si tratta di congiuntivite, sindrome dell'occhio asciutto, ulcera corneale, cataratta secondaria, retinopatia semplice, retinopatia proliferativa, glaucoma secondario e atrofia del nervo ottico.

La tolleranza del nervo ottico e del chiasma è stata recentemente studiata attraverso il VER (Visual Evoked response) con i seguenti risultati: il 40 % delle anomalie VER sono dovute a compressione da parte del tessuto retrobulbare e il 3.3% a complicanze da radioterapia pur essendo accettato che il nervo ottico e il chiasma possano tollerare dosi fino a 6000 cGy con frazionamento convenzionale. [Zhao e coll., 2004]

Concludendo, l'irradiazione dello spazio retrobulbare nell'esoftalmo è una pratica clinica priva di tossicità se applicata secondo le norme della moderna radioterapia nell'ambito di un contesto clinico che tiene conto dei fattori prognostici su riferiti.

L'utilizzo di una radioterapia 3D CRT trova al momento una sicura indicazione in attesa di un possibile sviluppo della IMRT. Alla luce dei risultati ottenuti con queste metodiche bisognerà valutare se nei pazienti responders esiste ancora una quota del 30% che necessita di correzione muscolare chirurgica. Non è descritto un miglioramento dei risultati aumentando le dosi totali attraverso una ripetizione della cura così come non sono descritti eventi neoplastici maligni nell'area irradiata anche a lungo follow up.

Spesso la radioterapia viene utilizzata contemporaneamente a un trattamento steroideo. Questo trattamento determina un rapido miglioramento dell'infiammazione che coinvolge i tessuti molli e quindi esercita il massimo del risultato quando utilizzato nelle fasi precoci della malattia. L'efficacia su proptosi e su oftalmoplegia è inferiore rispetto al risultato ottenibile sull'infiammazione e sulla congestione dei tessuti molli. Inoltre, nei pazienti nei quali la malattia è di lunga durata e si presenta in fase inattiva, caratterizzata da

proptosi stabile e fibrosi dei muscoli oculari, la radioterapia difficilmente risulta efficace.

TRATTAMENTO CHIRURGICO

In generale la sequenza delle procedure chirurgiche nella oftalmopatia tiroidea prevede per primo il trattamento di decompressione orbitaria, poi quello di strabismo e per ultimo la correzione delle palpebre. Il razionale di questo ordine deriva dalla constatazione che il trattamento decompressivo dell'orbita può interferire sia con la motilità oculare, sia con la posizione delle palpebre, mentre la chirurgia dei muscoli extraoculari può influenzare la posizione palpebrale.

Decompressione orbitaria

Il trattamento chirurgico ha lo scopo di ottenere un aumento del volume orbitario attraverso la decompressione dello spazio adiacente e la correzione della disfunzione dei muscoli oculari e della posizione delle palpebre. Le sette ossa che costituiscono le quattro pareti dell'orbita non consentono alcuna espansione in risposta all'aumento del volume del contenuto orbitario, ad eccezione dello spostamento in avanti che quindi rappresenta una sorta di decompressione naturale. Oltre un certo grado di proptosi, lo spostamento in avanti del bulbo oculare viene limitato dalla presenza del setto orbitario e dall'azione di agganciamento da parte dei muscoli oculari estrinseci. Da studi condotti in sede autoptica risulta che 1 mm di proptosi corrisponde a un aumento di 0,67 ml del volume orbitario (6 mm di proptosi corrispondono dunque a soli 4 ml di aumento volumetrico). Nel porre un'indicazione chirurgica è importante ricordare che ogni intervento sull'orbita, sia esso funzionale o estetico, non altera l'evoluzione del processo patologico sottostante. In questo senso l'atto chirurgico, effettuato quando la malattia è ancora in fase attiva, anche se apparentemente controllata con la terapia medica o radiante, non è da ritenersi risolutivo ma piuttosto palliativo.

E' quindi importante considerare da quanto tempo è iniziata la malattia o è stata posta la diagnosi al paziente, tenendo presente che la fase attiva può durare da 2 a 5 anni. Un intervento chirurgico eseguito nel periodo attivo della malattia infatti ottiene un beneficio che è solo temporaneo ed è indicato solo nella rapida compromissione del visus. Sarebbe quindi più indicato, quando possibile, posporre la chirurgia dell'orbita in una fase più stabile dell'evoluzione della malattia tiroidea e in genere dopo la completa stabilizzazione della patologia a livello tiroideo.

Le indicazioni all'intervento chirurgico sono:

- esposizione del bulbo con alterazioni corneali
- neuropatia ottica
- deformità estetica

Gli interventi chirurgici di decompressione hanno lo scopo di portare via, tutte o parte delle pareti ossee, per permettere un'espansione del contenuto intraorbitario. Varie sono le tecniche proposte nelle quali possono essere asportate una, due, tre o quattro pareti ossee.

La riduzione della proptosi è proporzionale al numero di pareti che vengono decomprese e generalmente si possono ottenere 2-3 mm di decompressione per ciascuna parete (fino a 14-16 mm decomprimendo tutte e quattro le pareti). Una stessa parete può essere asportata con vari approcci chirurgici; l'asportazione della parete mediale e inferiore dell'orbita può essere effettuata per via transconiuntivale, transpalpebrale o transantrale. Alcuni interventi creano un aumento di volume della cavità orbitaria sia anteriormente che posteriormente, realizzando così una decompressione del nervo ottico e una maggiore espansione dei tessuti intraorbitari con maggiori gradi di riduzione della proptosi.

E' il caso degli interventi di decompressione delle pareti ossee mediale, inferiore e laterale per via transcutanea, transpalpebrale, transconiuntivale, coronale, transantrale ed endoscopica. Una terza tipologia d'intervento consiste nello

spostamento in avanti dei tessuti molli del canto laterale, con inserimento di protesi ricostruttive. Questa procedura, pur rispondendo primariamente ad esigenze di tipo estetico, apporta un miglioramento della cheratopatia da esposizione e quindi un vantaggio funzionale. La tecnica di decompressione dell'orbita per via transnasale endoscopica consente di rimuovere la parete mediale e parte della parete inferiore dell'orbita. E' indispensabile una valutazione preoperatoria del paziente che comprende: visita oculistica completa (con Esoftalmometria di Hertel, campo visivo e valutazione dell'acuità visiva), TC orbitaria e dei seni paranasali (possibilmente volumetrica), esame ORL con endoscopia nasale.

Altri interventi aumentano la capacità della cavità orbitaria soprattutto a livello anteriore, creando lo stesso una riduzione della pressione intraorbitaria e diminuendo la proptosi.

La disfunzione dei muscoli oculari peggiora dopo intervento di decompressione; quindi, qualora entrambi gli interventi siano necessari, si deve procedere alla decompressione orbitaria prima di intervenire chirurgicamente sui muscoli. L'esatto istante temporale nel quale eseguire la correzione chirurgica dello strabismo è estremamente critico.

Vi sono numerose tecniche di decompressione dell'orbita ciascuna delle quali presenta vantaggi e svantaggi:

- l'asportazione del grasso orbitario è caratterizzato da una bassa incidenza di diplopia, ma riduce di poco l'esoftalmo e non influisce assolutamente sulla neuropatia ottica
- l'accesso laterale fornisce una ulteriore espansione in combinazione con altri approcci, ma il volume di espansione che si ottiene è piuttosto ridotto e residuano cicatrici esterne.
- un accesso transfrontale/coronale garantisce un ottimo volume di espansione, bassa incidenza di diplopia e buon controllo della neuropatia ottica, ma richiede la craniotomia, elevata morbidità ed ha tempi di recupero più lunghi

- l'accesso transantrale (di Walsh-Ogura) è ad oggi una delle tecniche più usate che permette un buon volume di espansione ed un buon controllo della neuropatia ottica, ma è gravato da una discreta incidenza di diplopia post-operatoria e di ipoestesia del nervo infraorbitario

- l'accesso transnasale endoscopico rappresenta un'evoluzione dell' approccio transantrale di Walsh-Ogura. Essa, dimostratasi altrettanto efficace di questa nel controllo dell'esoftalmo e più incisiva nel trattamento della neuropatia ottica, è inoltre gravata da un minor numero di complicanze e da una morbidità nettamente inferiore. L'approccio endoscopico, tuttavia, rappresenta una tecnica d'abbattimento di due pareti, e quindi non in grado di gestire tutte le varie tipologie d'esoftalmo. Altra difficoltà è rappresentata dalla presenza di alterazioni anatomiche nasali.

La possibilità di integrare questo trattamento, senza nessuna complicazione, anche in tempi diversi, a tecniche di demolizione più estese, rende ragione della sua progressiva diffusione e dell'orientamento, nella più recente letteratura, a considerarlo il trattamento di prima scelta in questo tipo di patologia. Negli ultimi 15 anni si sta assistendo ad un progressivo abbandono degli approcci esterni o transantrali in favore di questa tecnica transnasale endoscopica.

Trattamento della miopia restrittiva

L'indicazione all'intervento chirurgico è rappresentato dalla presenza di diplopia nella posizione primaria di sguardo o nella lettura, sempre a condizione che la malattia non sia in fase attiva e che l'angolo di deviazione sia stabile da almeno 6 mesi.

La visione doppia si verifica in quei casi in cui gli assi visivi dei due occhi non sono allineati. Tale alterazione è causata da uno o più muscoli oculari (di solito il muscolo retto inferiore) che sono interessati da una contrattura fibrosa come conseguenza delle alterazioni indotte dall'infiammazione e dall'edema dei muscoli stessi.

Lo scopo dell'intervento è di ottenere una visione binoculare singola in posizione primaria di sguardo e nella lettura. La miopia restrittiva che causa uno strabismo non comitante, spesso preclude la binocularità in tutte le posizioni di sguardo. Tuttavia, con il tempo l'area di visione binoculare singola può allargarsi per effetto di un incremento delle vergenze

La tecnica chirurgica prevede, nella maggior parte dei casi, la recessione del muscolo retto inferiore e/o retto mediale con eventuale allungamento con fascia lata; condizione indispensabile per un soddisfacente risultato postoperatorio e la totale rimozione di aderenze, briglie con liberazione del muscolo; scopo dell'intervento è di ottenere una visione binoculare singola in posizione primaria ed in posizione di lettura. La diplopia presente nelle posizioni secondarie di sguardo non può essere trattata chirurgicamente ed il paziente va edotto in tal senso.

Trattamento della retrazione palpebrale

Nei pazienti con retrazione palpebrale importante ma stabile si può prendere in considerazione un intervento la chirurgia per ridurre la rima verticale, ma solo dopo aver trattato proptosi e strabismo. I principali interventi chirurgici per il trattamento della retrazione palpebrale sono i seguenti:

- Recessione del muscolo retto inferiore
- Mullerotomia
- Recessione dei detrattori della palpebra inferiore

In conclusione, il trattamento dell'Oftalmopatia Basedowiana (farmacologico, radiante o chirurgico) deve essere scelto dopo precise valutazioni cliniche che consentano l'adeguata classificazione della malattia. La corretta selezione del paziente, e soprattutto della fase dell'oftalmopatia da trattare, consente di migliorare l'efficacia della terapia e di evitare eventuali effetti collaterali locali o sistemici.

Possiamo così schematizzare il trattamento della Oftalmopatia tiroidea sulla base della fase di malattia:

- ***qualsiasi stadio:*** ripristinare e mantenere l'eutiroidismo; altre misure di supporto: lacrime artificiali, lenti scure, sospensione fumo, eventuale correzione prismatica)
- ***oftalmopatia di severità minima:*** vigile attesa
- ***oftalmopatia moderatamente severa***
 - se attiva:*** immunosoppressione con prednisone orale (50-100 mg/die); radioterapia retrobulbare
 - se inattiva:*** riabilitazione chirurgica (decompressione orbitaria, correzione strabismo, chirurgia palpebrale)
- ***oftalmopatia severa:*** metilprednisolone ev, decompressione orbitaria .

MATERIALI E METODI

Per questo studio è stato fatto riferimento al database dei pazienti dell'ambulatorio specialistico dedicato all'Oftalmopatia Basedowiana della clinica Oculistica Universitaria di Pisa, presso l'Ospedale di Cisanello.

Il periodo di attività ambulatoriale preso in considerazione è compreso tra febbraio del 2001 e giugno del 2007.

L'ambulatorio collabora strettamente con gli ambulatori di Endocrinologia nel completare la valutazione clinica dei pazienti con diagnosi di morbo di Basedow, studiandone la compromissione oculare. I pazienti vengono infatti visitati presso entrambi gli ambulatori nell'arco della stessa giornata e vengono in questo modo valutati in parallelo sotto entrambi gli aspetti della malattia, consentendo un'integrazione importante non solo per inquadrare il paziente clinicamente, ma anche per operare le più opportune scelte terapeutiche.

La visita specialistica si compone della visita oculistica completa, comprendente esame di visus, tono endoculare, segmento anteriore, fundus oculi, campo visivo computerizzato e dello studio della motilità oculare.

Nel corso della visita oculistica i pazienti vengono valutati seguendo uno schema molto simile alla tabella raccomandata per la pratica clinica dalla European Group on Graves' Orbitopathy (Figura 1).

Inizialmente viene raccolta l'anamnesi patologica prossima del paziente per la sintomatologia oculare chiedendo informazioni su fotofobia, lacrimazione, presenza di dolore spontaneo e/o nei movimenti oculari. Quindi si procede alla valutazione dell'esoftalmo mediante esoftalmometro di Hertel, del lagoftalmo, degli eventuali edemi palpebrali, della congiuntiva e delle alterazioni corneali. La tensione oculare viene misurata con il tonometro di Goldmann, sia in

posizione primaria che in supraversione. Viene studiata quindi la eventuale presenza di neuropatia ottica: viene effettuata la misurazione del visus, per lontano e per vicino, vengono fatte leggere al paziente le tavole di Ishihara per evidenziare eventuali alterazioni del senso cromatico e discromatopsie. Si valuta infine il fundus oculi per indagare la presenza di alterazioni che possano deporre per una sofferenza del nervo ottico.

La visita si completa quindi con la valutazione della motilità oculare. Le duzioni oculari vengono valutate con il perimetro di Föerster: Le escursioni oculari vengono riportate sia come misurazione, sia convertite in punteggio in base alla eventuale limitazione registrata. A questo punto si procede a studiare l'eventuale presenza di diplopia, che viene valutata secondo due criteri:

1- anamnestico - la diplopia viene riferita dal paziente e classificata dal medico in costante, incostante o intermittente, intendendosi per costante la diplopia presente in posizione primaria, incostante la diplopia presente in una o più posizioni secondarie di sguardo, intermittente la diplopia presente solo saltuariamente per esempio al risveglio ;

2- oggettivo - test di inseguimento nelle 9 posizioni di sguardo, misura dell'angolo di deviazione mediante il cover test alternato ed i prismi, valutazione del campo di visione binoculare singola (duzioni) mediante il perimetro di Föerster.

Il test di inseguimento consiste nell'invitare il paziente a tenere la testa immobile e seguire solo con lo sguardo un oggetto che viene mosso dall'operatore nelle varie posizioni nello spazio. L'operatore si pone davanti al paziente e inizialmente valuta la posizione primaria, quindi tutte le posizioni secondarie. In ogni posizione viene domandato al paziente se vede l'oggetto sdoppiato e assegnato un punteggio di conseguenza: 0 in assenza di diplopia; 1 se non si ha uno sdoppiamento completo dell'immagine ma solo una distorsione, (ad esempio un "allungamento" della penna che viene mostrata), 2 se si ha uno

sdoppiamento netto dell'immagine. Se il paziente riferisce una diplopia già nella posizione primaria dello spazio viene assegnato un punteggio di 3 in questa posizione. I punteggi vengono riportati nel referto della visita.

Viene quindi eseguito il cover test per lontano e per vicino, mediante il quale viene oggettivamente determinata la presenza di una deviazione oculare in posizione primaria di sguardo. La deviazione eventualmente presente viene misurata con i prismi.

Per il nostro studio sono state selezionate, tra i referti ambulatoriali, tutte le “prime visite”, nelle quali il paziente veniva per la prima volta all'attenzione dell'ambulatorio dedicato.

Per lo studio sono stati selezionati i pazienti prendendo in considerazione solo il criterio oggettivo, in quanto quello anamnestico spesso è inaffidabile, discordante con la valutazione oggettiva della visita ed influenzato da componenti di tipo psico-emotivo.

Nell'arco di tempo preso in considerazione dallo studio sono giunti a prima visita presso il nostro ambulatorio 2673 pazienti, dei quali 653 uomini e 2020 donne.

Secondo il criterio descritto sopra, questi pazienti sono stati quindi distinti in tre gruppi: quelli che, giunti per la prima volta alla nostra attenzione, presentavano diplopia in posizione primaria, coloro che presentavano diplopia in posizione secondaria e coloro che non presentavano diplopia.

I pazienti che presentavano diplopia in posizione primaria alla prima visita sono risultati essere in totale 184, dei quali 75 uomini e 109 donne.

I pazienti con diplopia in posizione secondaria alla prima visita sono risultati essere 704, dei quali 224 uomini e 480 donne.

I pazienti che non presentavano diplopia alla prima visita sono risultati essere in totale 1785, dei quali 354 uomini e 1431 donne.

Abbiamo successivamente considerato l'abitudine all'uso di nicotina nel campione totale indagando la relazione tra questa e l'incidenza di diplopia (in posizione primaria e secondaria).

E' stata dedicata particolare attenzione ai pazienti che alla prima visita presso l'ambulatorio presentavano diplopia in posizione primaria, suddividendo ulteriormente il campione secondo il tipo di deviazione oculare presentata, per ottenere gruppi quanto più possibile omogenei.

Per lo studio abbiamo preso in considerazione la misurazione in diottrie prismatiche (DP) della deviazione oculare mediante cover test e prismi effettuata durante la prima visita presso l'ambulatorio e quelle successive sempre riportate nella cartella clinica dei pazienti.

La deviazione rilevata può essere classificata in VERTICALE, ORIZZONTALE o MISTA (in cui sono presenti una componente orizzontale ed una verticale contemporaneamente). All'interno della componente mista abbiamo distinto coloro che presentavano una deviazione mista a componente prevalentemente orizzontale (ponendo come limite per la deviazione verticale associata un angolo di deviazione massimo di 10 DP), una deviazione mista a componente prevalentemente verticale (ponendo come limite per la deviazione orizzontale associata un angolo massimo di 10 DP) ed una deviazione mista con angolo di deviazione verticale > 10 DP e un angolo di deviazione orizzontale > 10 DP.

Abbiamo selezionato i pazienti che sono andati incontro ad uno o più interventi chirurgici e all'interno di questi il numero, il tipo di interventi subiti ed i risultati terapeutici.

L'obiettivo del nostro studio era:

1. valutare la presenza ed il tipo di diplopia in un gruppo di pazienti con diagnosi di morbo di Basedow alla prima valutazione clinica dell'oftalmopatia.
2. verificare il rapporto tra la presenza di diplopia e l'abitudine al fumo

3. verificare, seguendo il decorso clinico di ciascuno di essi nel tempo, quanti di questi pazienti sono stati sottoposti a terapia chirurgica valutando i risultati nel follow-up.

4. valutare l'angolo di deviazione oculare medio in rapporto alle tecniche terapeutiche.

Tutte le analisi condotte durante il nostro studio sono state effettuate dividendo il campione totale nel genere maschile e femminile ponendo particolare attenzione alle differenze tra i due gruppi.

CORREZIONE PRISMATICA

RISULTATI

Il campione totale è costituito da 2673 pazienti, dei quali il 24,4% (n=653) uomini ed il 75,6% (n=2020) donne.

Alla prima visita il 6,9% (n=184) dei pazienti presenta diplopia in posizione primaria di sguardo, il 26,3% (n=704) diplopia in posizione secondaria ed infine il 66,8% (n=1785) non presenta diplopia.

Suddividendo il campione totale in genere maschile e femminile abbiamo evidenziato come nel gruppo di soggetti di sesso maschile l'11,5% (n=75) presenta diplopia in posizione primaria, il 34,3% (n=224) diplopia in posizione secondaria ed il 54,2% (n=354) non presenta diplopia.

Infine nel gruppo di pazienti di sesso femminile il 5,4% (n=109) presenta diplopia in posizione primaria, il 23,8% (n=480) in posizione secondaria ed il 70,8% (n=1431) non presenta diplopia (Tabella 1). Questo risultato raggiunge la significatività statistica con una maggior prevalenza di diplopia nei maschi (45,8%) rispetto alle donne (29,2%) con $p < 10^{-06}$.

Successivamente abbiamo valutato l'abitudine al fumo ed il rapporto di questo con la prevalenza di diplopia nel campione totale, applicando il medesimo procedimento nel gruppo di genere maschile ed in quello di genere femminile.

Nel campione totale (n=2673) il 34,3% (n=918) dei pazienti è fumatore, il 4,6% (n=124) ex fumatore ed i non fumatori sono il 61,1% (n=1631). Dei pazienti fumatori il 34,6% (n=317) presenta diplopia, mentre il 65,4% (n=601) non presenta diplopia. Negli ex fumatori il 41,1% (n=51) presenta diplopia ed il 58,9% (n=73) non la presenta. Infine nei soggetti che non presentano abitudine al fumo il 31,9% (n=520) presenta diplopia, mentre il 68,1% (n=1111) non presenta diplopia (Tabella 2).

Considerando il genere maschile, nei soggetti con abitudine al fumo il 52,2% (n=92) presenta diplopia, mentre il 56,8% (n=121) non presentano questo disturbo. Negli ex fumatori il 47,1% (n=24) presenta diplopia, invece il 52,9% (n=27) non la presenta. Per quanto riguarda i non fumatori il 47,0% (n=183) presenta diplopia, il 52,9% (n=206) non presenta diplopia (Tabella 3).

Considerando il genere femminile, nei soggetti con abitudine al fumo il 32,0% (n=225) presenta diplopia, mentre il 68,0 (n=480) non la presenta. Nelle ex fumatrici il 37,0% (n=27) presenta diplopia, il 63,0% (n=46) non la presenta. Per quanto riguarda le non fumatrici il 27,1% (n=337) presenta diplopia, il 72,9% (n=905) non presenta diplopia (Tabella 4).

Mettendo in relazione i dati della Tabella 3 e della Tabella 4 abbiamo calcolato il CHI-SQUARE per verificare se le differenze riscontrate tra il genere maschile e femminile nella prevalenza di diplopia nei soggetti con abitudine al fumo potessero considerarsi significative: abbiamo ottenuto una significatività statistica con una maggior prevalenza di diplopia nei pazienti con abitudine al fumo di sesso maschile rispetto alle donne ($p < 3.163^{-03}$).

Abbiamo quindi concentrato la nostra attenzione sui pazienti che alla prima visita presentavano diplopia in posizione primaria di sguardo. Il campione è costituito da 184 pazienti di cui 75 uomini e 109 donne, di età compresa tra 18 ed 82 anni.

Abbiamo ulteriormente suddiviso i pazienti a seconda del tipo di deviazione oculare presentata: dei 75 uomini il 37,8% (n=28) presenta un angolo di deviazione verticale, il 20,3% (n=15) un angolo di deviazione orizzontale ed il 41,9% (n=31) una deviazione mista. Nei soggetti di sesso femminile il 40,4% (n=44) presenta un angolo di deviazione verticale, il 29,3% (n=32) un angolo di deviazione orizzontale ed il 30,3% (n=33) una deviazione mista. (Tabella 5).

Del campione di soggetti con diplopia in posizione primaria abbiamo quindi analizzato il tipo di intervento terapeutico suddividendo ancora i soggetti in due

gruppi secondo il genere.

I pazienti andati incontro ad intervento chirurgico sono in totale 42, di cui 14 uomini e 28 donne. Abbiamo distinto i pazienti che hanno subito un intervento di decompressione e quelli che hanno avuto indicazione all'intervento sulla muscolatura oculare: 14 pazienti sono stati sottoposti ad intervento di strabismo (di cui 6 uomini ed 8 donne). I pazienti che hanno subito un intervento di decompressione sono 26 di cui 8 uomini e 18 donne. All'interno di quest'ultimo gruppo abbiamo poi indagato su quanti pazienti hanno risolto, a seguito di questa misura terapeutica, anche la diplopia in posizione primaria di sguardo e quanti invece non risolvevano la diplopia o peggioravano, beneficiando quindi di un intervento sulla M.O.E.. In 18 pazienti, a seguito del trattamento di decompressione oculare, si è avuta indicazione all'intervento di strabismo (6 uomini e 12 donne).

Inoltre, nell'arco di tempo preso in esame dal nostro studio, 28 pazienti (17 uomini e 11 donne) presentavano indicazione all'intervento sulla M.O.E. , ma ad oggi non sono stati sottoposti all'intervento (Tabella 6). Tra questi abbiamo incluso sia pazienti giunti alla prima visita presso l'ambulatorio molto recentemente, sia i soggetti che presentano momentanea controindicazione all'intervento perché non ben controllati dal punto di vista metabolico o perché recentemente trattati con glucocorticoidi o radioterapia (come già ricordato, ogni tipo di intervento chirurgico, perché si possa ritenere risolutivo, deve essere eseguito quando la malattia non è in fase attiva).

In questo gruppo di pazienti abbiamo inoltre valutato l'abitudine al fumo di sigaretta: dei 14 pazienti chirurgici di sesso maschile 4 sono fumatori, 7 non fumatori e 3 ex fumatori. Nelle pazienti di sesso femminile sottoposte ad intervento chirurgico (n=28) 12 sono fumatrici, 12 non fumatrici e 4 ex fumatrici. Nei pazienti maschi che presentano indicazione all'intervento di strabismo (n=17) 7 sono fumatori, 2 sono ex fumatori, 8 non fumatori. Nelle

pazienti donne con indicazione all'intervento sulla muscolatura oculare (n=11), 4 sono fumatrici e 7 non fumatrici (Tabella 7).

Nel campione di pazienti con diplopia in posizione primaria (n=184) evidenziamo quindi un totale di 65 pazienti con indicazione chirurgica e 119 pazienti che non presentano tale indicazione. Tra questi 19 (6 uomini e 13 donne) migliorano la diplopia in seguito alla terapia medica (glucocorticoidi e radioterapia) e 19 pazienti (7 uomini e 12 donne) correggono la diplopia con l'ausilio di lenti prismatiche.

Quindi abbiamo analizzato la relazione tra tipologia di deviazione oculare e intervento terapeutico chirurgico, indicazione all'intervento chirurgico e possibilità di correzione con lenti prismatiche.

Dei pazienti sottoposti ad intervento di strabismo (n=14) 5 pazienti (2 uomini e 3 donne) presentano deviazione verticale, 3 pazienti (2 uomini e 1 donna) deviazione orizzontale e 6 pazienti (2 uomini e 4 donne) deviazione mista.

Dei pazienti che hanno subito solo intervento di decompressione (n=8) 3 presentano deviazione verticale (0 uomini, 3 donne), 2 deviazione orizzontale (1 uomo e una donna) e 3 deviazione mista (1 uomo e 2 donne). Infine un totale di 18 pazienti hanno subito un intervento di decompressione a seguito del quale si è posta indicazione all'intervento di correzione della M.O.E.: di questi 5 presentano deviazione di tipo verticale (3 uomini e 2 donne), 9 deviazione orizzontale (2 uomini e 7 donne) e 4 deviazione mista (1 uomo e 3 donne).

Di coloro che presentano indicazione all'intervento di strabismo (n=28) 9 presentano deviazione di tipo verticale, 5 orizzontale e 14 mista.

Dei soggetti che riescono a correggere la diplopia con l'ausilio di lenti prismatiche (n=19) 8 presentano deviazione di tipo verticale, 6 orizzontale e 5 mista (Tabella 8 e 9).

Abbiamo valutato quindi l'angolo di deviazione medio (misurato in diottrie

prismatiche DP) di ciascun gruppo. Nei pazienti con deviazione verticale l'angolo di deviazione media è 21 DP (± 10 ds); in quelli con deviazione orizzontale è 25 DP (± 19 ds); in quelli con deviazione mista è 18 DP (± 11 ds) per la componente verticale associato ad un angolo medio 16 DP (± 12 ds) di componente orizzontale (Tabella 10).

Nei pazienti sottoposti ad intervento di strabismo l'angolo di deviazione medio è 28 DP (± 8 ds) nei pazienti con deviazione di tipo verticale, 30 DP (± 9 ds) nei pazienti con deviazione orizzontale e 19 DP (± 10 ds) associato a 14 DP (± 11 ds) rispettivamente di componente verticale ed orizzontale nei pazienti con deviazione di tipo misto.

Nei soggetti sottoposti a decompressione l'angolo di deviazione medio è 22 DP (± 8 ds) nei pazienti con deviazione di tipo verticale, 35 DP (± 22 ds) nei pazienti con deviazione orizzontale e 19 DP (± 11 ds) associato a 23 DP (± 13 ds) rispettivamente di componente verticale ed orizzontale nei pazienti con deviazione di tipo misto. Abbiamo calcolato inoltre l'angolo di deviazione oculare medio dei pazienti che hanno risolto la diplopia in seguito al solo intervento di decompressione: questo è risultato essere di 18 DP.

L'angolo di deviazione medio dei pazienti che risolvono la diplopia mediante l'uso di lenti prismatiche è stato calcolato essere 15 DP (± 5 ds) nei pazienti con deviazione di tipo verticale, 11 DP (± 4 ds) nei pazienti con deviazione orizzontale e 7 DP (± 4 ds) associato a 10 DP (± 6 ds) rispettivamente di componente verticale ed orizzontale nei pazienti con deviazione di tipo misto (Tabella 11).

Abbiamo infine analizzato il risultato degli interventi chirurgici esaminando i referti dei controlli post-operatori a 3, 6 e 9 mesi. Dei soggetti sottoposti ad intervento di strabismo (n=14) 10 pazienti (5 uomini e 5 donne) risolvono la diplopia a seguito dell'intervento, 1 donna presenta netto miglioramento con persistenza di diplopia saltuaria ed un piccolo angolo di deviazione; 3 pazienti (1

uomo e 2 donne) non risolvono la diplopia.

Per quanto riguarda i pazienti sottoposti decompressione orbitaria e successivamente ad intervento di strabismo (n=7) possiamo annoverare 5 pazienti che risolvono la diplopia (2 uomini e 3 donne) e 2 pazienti (1 uomo ed 1 donna) in cui persiste questo disturbo anche a seguito dell'intervento sulla M.O.E.

Degli 8 pazienti sottoposti a sola decompressione orbitaria 4 (1 uomo e 3 donne) migliorano nettamente o risolvono la diplopia in posizione primaria di sguardo e 4 (1 uomo e 3 donne) non risolvono la diplopia (Tabella 11).

CONCLUSIONI

Le alterazioni metaboliche a carico della tiroide sono largamente diffuse nella popolazione generale. Al contrario le manifestazioni oftalmologiche ad esse collegate vanno incluse tra le sindromi rare. La condizione di ipertiroidismo rientra tra le sindromi metaboliche e si avvale dunque di indagini e test di laboratorio per la diagnosi ed il controllo della sua evoluzione, mentre la diagnosi di oftalmopatia tiroidea si basa principalmente su segni clinici oftalmologici. La presenza di segni congestizi a carico dei tessuti molli viene spesso erroneamente attribuita a fenomeni infiammatori e/o infettivi e come tali trattata. Questo spiega come la diagnosi di oftalmopatia tiroidea possa subire notevoli ritardi.

Alcuni pazienti presentano un'oftalmopatia infiltrativa che causa una restrizione della motilità oculare in varie direzioni di sguardo con possibile insorgenza di diplopia. Questa condizione, che talvolta è solo saltuaria, spesso è di gravità tale da invalidare il paziente e rappresentare la principale preoccupazione del soggetto portando a pressanti richieste di un trattamento terapeutico tempestivo.

In questo studio, condotto in un ambulatorio specialistico dedicato all'oftalmopatia basedowiana, si è voluto indagare quei pazienti con limitazione dei movimenti del bulbo oculare tali da determinare diplopia ed in particolare i soggetti con diplopia in posizione primaria di sguardo, che rappresenta la condizione maggiormente invalidante. Su un campione veramente vasto di pazienti affetti da distiroidismo con una qualche manifestazione di oftalmopatia tiroidea (2673 pazienti, dei quali 653 uomini e 2020 donne) è emerso che una percentuale sostanzialmente ridotta del campione (6,9%; n=184) lamentava alla prima visita una diplopia in posizione primaria.

Analizzando il campione diviso per genere maschile e femminile è emerso come all'interno della popolazione maschile la prevalenza di diplopia in generale e della diplopia in posizione primaria sia nettamente maggiore di quella riscontrata nella popolazione femminile. Infatti negli uomini il 45,8% presenta diplopia (l'11,5% diplopia in posizione primaria di sguardo) mentre nelle donne solo il 29,2% presenta diplopia (5,4% la presenta in posizione primaria di sguardo). Questo concorda con la letteratura evidenziando come, sebbene l'incidenza del morbo di Basedow sia fino a 10 volte più frequente nelle donne che negli uomini, questi ultimi sembrerebbero sviluppare più frequentemente oftalmopatia di grado più severo.

Confrontando la prevalenza della diplopia nel campione suddiviso secondo l'abitudine al fumo è stato possibile osservare nel gruppo di pazienti fumatori ed ex fumatori una percentuale maggiore di soggetti, rispetto al gruppo di non fumatori, con diplopia in posizione primaria e secondaria di sguardo. Mediante calcolo del CHI-SQUARE è stata dimostrata una relazione tra fumo di sigaretta e maggior prevalenza di diplopia al limite della significatività statistica ($0.05 < p < 0.10$).

Suddividendo i soggetti fumatori per genere maschile e femminile, possiamo quindi notare come negli uomini con abitudine al fumo, la percentuale che presenta diplopia in posizione primaria è del 12,2% , mentre quella delle donne fumatrici del 6,0%.

Altro obiettivo dello studio è stata la valutazione degli interventi terapeutici all'interno del campione di pazienti con diplopia in posizione primaria. Di questi pazienti circa l'8% degli uomini ed il 7,3% di donne hanno fatto ricorso alla correzione chirurgica dello strabismo per un totale del 7,6% dei soggetti con diplopia in posizione primaria di sguardo. A questi dobbiamo aggiungere coloro che hanno indicazione all'intervento e che verranno presumibilmente operati non appena consentito dalle condizioni metaboliche. Sommando questi due

gruppi, i pazienti che traggono beneficio dall'intervento sulla muscolatura oculare estrinseca costituiscono il 17,9%. L'angolo medio di deviazione oculare di questi pazienti è di 28 DP per il gruppo di deviazione verticale, 30 DP per il gruppo con deviazione orizzontale e 19 DP e 14 DP rispettivamente di componente verticale ed orizzontale per quanto riguarda la deviazione mista. Ovviamente le misure dell'angolo di deviazione, eseguite col cover test alternato ed i prismi, non permettono di distinguere una paralisi da una restrizione; si tratta di due forme patologiche ben distinte anche se in entrambe la deviazione secondaria (quella misurata quando fissa l'occhio con deficit di motilità) e' maggiore della primaria (quella misurata quando fissa l'occhio indenne). Solo con il test della duzione forzata, eseguito nei pazienti che hanno indicazione chirurgica, e' possibile confermare la diagnosi di restrizione della motilità oculare escludendo così le paralisi.

Analizzando le altre possibilità terapeutiche abbiamo evidenziato (Tabelle 8 e 9) come il 9,3% dei soggetti di genere maschile e l'11,0% di genere femminile abbiano ottenuto un sufficiente miglioramento soggettivo con l'uso di prismi. L'angolo di deviazione prismatica media in questa categoria di soggetti (Tabella 10) è significativamente più basso di quelli con indicazione chirurgica. Questo concorda con l'impossibilità di correggere angoli di deviazione oculare importanti mediante prismi; anche quando questo fosse possibile una gradazione molto elevata della lente spesso non viene sopportata dal paziente.

Inoltre integrando le informazioni delle Tabelle 8 e 9 è stato possibile evidenziare come il 10,3% dei soggetti riesca ad ottenere una visione binoculare unica mediante l'atteggiamento viziato del capo e come il 10,3% dei soggetti migliori con terapia medica effettuata durante la fase di attività della malattia.

Il ricorso alla chirurgia decompressiva, necessaria sia per trattare la neuropatia che per risolvere un marcato esoftalmo, è stata eseguita nel 14,1% dei pazienti ed è stata seguita nel 69,2% dei casi da intervento di strabismo. Dei pazienti che

sono stati sottoposti al solo intervento di decompressione il 12,5% ha risolto anche la diplopia a seguito dell'intervento ed il 37,5% ha migliorato notevolmente la diplopia con marcata diminuzione dell'angolo di deviazione oculare. L'angolo medio di deviazione oculare in questa ristretta categoria di pazienti è risultato di 18 DP.

Analizzando il follow-up dei soggetti che sono stati sottoposti ad intervento sulla motilità oculare estrinseca, comprendendo anche coloro che hanno effettuato in precedenza decompressione orbitaria, abbiamo osservato come di 21 pazienti operati 16 risolvono la diplopia mentre solo 5 non ottengono miglioramenti importanti. Da sottolineare che 3 di questi 5 pazienti hanno una storia clinica particolare con un intervento precedente di strabismo effettuato (presso altri centri) durante il periodo di attività di malattia.

Il nostro studio conferma quindi i risultati della letteratura dimostrando come i soggetti di sesso maschile e fumatori presentino più frequentemente diplopia rispetto ai pazienti di sesso femminile che non fanno uso di nicotina. Inoltre evidenzia l'efficacia dell'intervento sulla muscolatura oculare estrinseca nel trattamento della diplopia, quando tale metodica terapeutica sia effettuata in condizioni di non attività della malattia sottostante, concordando con le attuali conoscenze di questa patologia.

L'analisi retrospettiva eseguita in questo studio mostra come l'oftalmopatia basedowiana sia una patologia estremamente complessa non solo nella patogenesi ma anche nella estrinsecazione clinica. L'osservazione limitata ai pazienti con diplopia in posizione primaria ci ha portato ad identificare un elevato numero di quadri clinici, non facilmente riconducibili a tabelle e statistiche. Tuttavia appare evidente l'importanza di un'accurata valutazione oftalmologica al fine di proporre un iter terapeutico, in accordo con i colleghi endocrinologi. Tale percorso, per ottenere risultati ottimali e stabili nel tempo, deve prescindere dalle richieste spesso pressanti dei pazienti di trattamenti

imminenti che, potrebbero compromettere una successiva possibilità di ottimizzazione del quadro.

APPENDICE

Tabella 1. Prevalenza di diplopia nel campione.

	Maschi		Femmine		Totale
	n	% riga	n	% riga	n
Diplopia in posizione primaria	75	40.8	109	59.2	184
% col	11.5		5.4		6.9
Diplopia in posizione secondaria	224	31.8	480	68.2	704
% col	34.3		23.8		26.3
Assenza di diplopia	354	19.8	1431	80.2	1785
% col	54.2		70.8		66.8
Totale	653	24.4	2020	75.6	2673

Tabella 1b.. Prevalenza di diplopia nel campione.

	Maschi		Femmine		Totale	
	n	% riga	n	% riga	n	%
Diplopia	299	33.7	589	66.3	888	100
% col	45.8		29.2		33.2	
Assenza di diplopia	354	19.8	1431	80.2	1785	100
% col	54.2		70.8		66.8	
Totale	653	24.4	2020	75.6	2673	100
	100		100		100	

CHI-SQUARE = 60.77 df = 1 p = < 10 e-6

ODDS RATIO = 2.05 95% Confidence limits: 1.70 , 2.47

Tabella 2. Prevalenza di diplopia nel campione in relazione all'abitudine al fumo

	Diplopia		Assenza di diplopia		Totale
	n	%	n	%	n
Fumatori	317	34.5	601	65.5	918
%	35.3		31.9		34,3
Ex fumatori	51	41.1	73	58.9	124
%	5.7		3.9		4.6
Non fumatori	520	31.9	1111	68,1	1631
%	59.0		64.2		61,1
Totale	888	33.2	1785	66,8	2673

CHI-SQUARE = 5.52 df = 2 p = 0.063

Tabella 3. Prevalenza di diplopia, nei maschi che si sono presentati alla prima visita, in relazione all'abitudine al fumo.

	Diplopia in posizione primaria		Diplopia in posizione secondaria		Assenza di diplopia		Totale
	n	%	n	%	n	%	n
Fumatori	26	12.2	66	40.0	121	56.8	213
Ex fumatori	8	15.7	16	31.4	27	52.9	51
Non fumatori	41	10.5	142	36.5	206	52.9	389

Tabella 4. Prevalenza di diplopia, nelle donne che si sono presentate alla prima visita, in relazione all'abitudine al fumo.

	Diplopia in posizione primaria		Diplopia in posizione secondaria		Assenza di diplopia		Totale
	n	%	n	%	n	%	n
Fumatrici	42	6.0	183	26.0	480	68.0	705
Ex fumatrici	7	9.6	20	27.4	46	63.0	73
Non fumatrici	60	4.8	277	22.3	905	72.9	1242

Integrazione delle tabelle 3 e 4.

	Diplopia		Assenza di diplopia		Totale
	n	%	n	%	n
Donne	225	31,9	480	68,1	705
Uomini	92	43,2	121	56,8	213
Totale	317	34,5	601	65,5	918

CHI-SQUARE = 8.71 df = 1 p = 0.0032

ODDS RATIO = 1.62 95% confidence limits: 1.17, 2.25

Tabella 5. Prevalenza di tipo di deviazione oculare, nei soggetti con diplopia in posizione primaria.

	deviazione					
	verticale		orizzontale		mista	
	n	%	n	%	n	%
Maschi (n=75)	28	37.8	15	20.3	31	41.9
Femmine (n=109)	44	40.4	32	29.3	33	30.3

Tabella 6. Terapia chirurgica.

	UOMINI	DONNE	TOTALE
INDICAZIONE TERAPIA CHIRURGICA	31	34	65
<i>INTERVENTO CHIRURGICO (TUTTI)</i>	<i>14</i>	<i>28</i>	<i>42</i>
INTERVENTO STRABISMO	6	8	14
INTERVENTO DECOMPRESSIONE	2	6	8
INT. DECOMPRESSIONE CON INDICAZIONE AD INT. SULLA M.O.E.	6	12	18
ALTRO	0	1	1
<i>INDICAZIONE A INTERVENTO STRABISMO</i>	<i>17</i>	<i>6</i>	<i>23</i>

Tabella 7. Intervento chirurgico e abitudine al fumo.

	FUMATORI		EX FUMATORI		NON FUMATORI		TOTALE
UOMINI SOTTOPOSTI AD INTERVENTO CHIRURGICO	4		3		7		14
DONNE SOTTOPOSTE AD INTERVENTO CHIRURGICO	12		4		12		28
UOMINI CON INDICAZIONE AD INTERVENTO STRABISMO	7		2		8		17
DONNE CON INDICAZIONE AD INTERVENTO STRABISMO	4		0		7		11
TOTALE	27		9		34		70

Tabella 8. Interventi terapeutici negli uomini con diplopia in posizione primaria di sguardo (n=75)

	Verticale (n=28)	Orizzontale (n=15)	Mista (n=31)	Totale (n=75)
	n	n	n	n
Intervento di strabismo	2	2	2	6
Sola decompressione	---	1	1	2
Decompressione con programmazione intervento strabismo	2	---	1	3
Decompressione con intervento strabismo	1	2	---	3
Totale Chirurgia	5	5	4	11
Indicazione intervento chirurgico sulla M.O.E.	7	2	8	17
Correggono con prismi	3	2	2	7
Migliorano con terapia medica	3	1	2	6
Altre possibilità:	10	4	15	29
Non tornano dopo prima visita	1	1	6	8
Correggono con pos viziata capo	2	2	1	5
Altro	7	2	8	17

Tabella 9. Interventi terapeutici nelle donne con diplopia in posizione primaria di sguardo (n=109)

	Verticale (n=44)	Orizzontale (n=32)	Mista (n=33)	Totale (n=109)
	n	n	n	n
Intervento di strabismo	3	1	4	8
Sola decompressione	3	1	2	6
Decompressione con programmazione intervento strabismo	2	3	3	8
Decompressione con intervento strabismo	---	4	---	4
Casi particolari (strabismo quindi decompressione con progr. 2° intervento strabismo)	1	---	---	1
Totale Chirurgia	9	9	9	27
Consigliato intervento chirurgico sulla M.O.E.	2	3	6	11
Correggono con prismi	5	4	3	12
Migliorano con terapia medica	9	2	2	13
Altre possibilità:	19	14	13	46
Non tornano dopo prima visita	3	5	3	11
Correggono con pos. viziata capo	9	2	4	15
Rifiutano intervento consigliato	---	1	1	2
Altro	7	6	5	18

Tabella 10. Angolo di deviazione oculare medio.

Tabella 10a. Angolo di deviazione medio nei pazienti con deviazione oculare di tipo verticale.

	Angolo Verticale
Numero casi	62
Mean	21,05
dev std	10,275
Min	2
Max	40

Tabella 10b. Angolo di deviazione medio nei pazienti con deviazione oculare di tipo orizzontale.

	Angolo Orizzontale
Numero casi	45
Mean	25,49
dev std	18,97
min	2
max	80

Tabella 10c. Angolo di deviazione medio nei pazienti con deviazione oculare di tipo misto.

	Angolo Verticale	Angolo Orizzontale
numero casi	61	60
media	17,85	16,23
dev std	10,89	12,50
minimo	2	4
massimo	50	60

Tabella 11. Angolo di deviazione medio in relazione all'intervento terapeutico.

11a. Pazienti con deviazione verticale

	Intervento MOE	Intervento DECOMPRESSIONE	PRISMI
numero casi	14	8	8
media	28,14	21,63	14,75
dev.std	8,32	8,16	4,77
min	12	10	8
max	40	33	20

11b. Pazienti con deviazione orizzontale

	Intervento MOE	Intervento DECOMPRESSIONE	PRISMI
numero casi	8	10	6
media	30	34,8	11,17
dev.std	8,86	21,77	3,92
min	20	10	6
max	40	80	16

11c. Pazienti con deviazione mista

	Angolo Verticale				Angolo Orizzontale		
	Int. MOE	Int. DEC	PRISMI		Int. MOE	Int. DEC	PRISMI
numero casi	20	7	5	numero casi	18	6	5
media	19,45	18,86	7	media	14,06	23,5	10,4
dev.std	9,91	11,36	4	dev.std	11	12,96	5,55
min	2	8	2	min	4	8	4
max	35	38	12	max	40	40	18

BIBLIOGRAFIA

- *Adams DD, Purves HD.* Abnormal responses in the assay of thyrotropin. *Proceedings of the University of Otago Medical School* 1956; 34: 11.
- *Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteger W, Eber O, Eber B.* Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001; 142: 838-842.
- *Bartalena L, Marcocci C, Pinchera A.* Treating severe Graves' ophthalmopathy. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1997; 11: 521-536.
- *Bartalena L, Marcocci C, Pinchera A.* Graves' ophthalmopathy: a preventable disease? *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 457-61.
- *Bartalena L, Martino E, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Velluzzi F, Loviselli A, Pinchera A.* More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 1989; 12: 733-737.
- *Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C.* Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 2000; 21:168-99.
- *Burch HB, Wartofsky L.* Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management *Endocr Rev* 1993; 14: 747-93.
- *Chen CR, Pichurin P, Nagayama Y, Latrofa F, Rapoport B, McLachlan SM.* The thyrotropin receptor autoantigen in Graves disease is the culprit as well as the victim. *J Clin Invest* 2003; 111: 1897-1904.
- *European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO), Wiersinga WM, Perros P, Kahaly GJ, Mourits MP, Baldeschi L, Boboridis K, Boschi A, Dickinson AJ, Kendall-Taylor P, Krassas GE, Lane CM, Lazarus JH, Marcocci C, Marino M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Pinchera A, Pitz S,*

- Prummel MF, Sartini MS, Stahl M, von Arx G.* Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *Eur J Endocrinol.* 2006 Sep;155(3):387-9. Review.
- *Fatourechi V, Fransway AF.* Dermopathy of Graves' disease (pretibial myxedema). *Medicine* 1994; 73: 1.
 - *Flajani G.* Sopra un tumor freddo nell'anterior parte del collo broncocele (Osservazione LXVII). Collezione d'osservazioni e riflessioni di chirurgia, Rome, Milano, A Ripa Presso Lino Contedini 1802; 3: 270-273.
 - *Ginsberg J.* Diagnosis and management of Graves' disease. *Can Med Assoc J* 2003; 168: 575-585.
 - *Graves RJ.* Newly observed affection of the thyroid. *London Medical and Surgical Journal* 1835; 7:515.
 - *Graves RJ.* New observed affection of the thyroid gland in females. *London Medical and Surgical Journal* 1835; 7: 516-517.
 - *Holm IA, Manson JE, Michels KB, Alexander EK, Willett WC, Utiger RD.* Smoking and other lifestyle factors and the risk of Graves' hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1606-1611.
 - *Jansson R, Dahlberg PA, Winsa B, Meirik O, Säfwenbergh J, Karlsson A.* The postpartum period constitutes an important risk for the development of clinical Graves' disease in young women. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987; 116: 321-325.
 - *Kanski JJ.* Oftalmologia clinica. Elsevier 2004; Cap 2: 37-42 e cap 17: 563-567.
 - *HARRISON – Principi di Medicina Interna.* Mc Graw Hill 2004; cap 320: 2381-2387.

- *Krahn AD, Klein GJ, Kerr CR.* How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation?. Arch Intern Med 1996; 156: 2221.
- *Krassas GE, Heufelder AE.* Immunosuppressive therapy in patients with thyroid eye disease: an overview of current concepts. Eur J Endocrinol 2001; 144: 311-318.
- *Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Rocchi R, Barbesino G, Mazzi B, Bartolomei MP, Lepri P, Cartei F, Nardi M, Pinchera A.* Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 3562-3567.
- *Marcocci C, Marinò M, Rocchi R, Menconi F, Morabito F, Pinchera A.* Novel aspects of immunosuppressive and radiotherapy management of Graves' ophthalmopathy. J Endocrinol Invest 2004; 27: 272-80.
- *McLachlan SM, Pegg CA, Atherton MC, Middleton SL, Clark F, Rees Smith B.* TSH receptor antibody synthesis by thyroid lymphocytes. Clinical Endocrinology (Oxf) 1986; 24: 223-230.
- *Meng W.* Carl. Adolph von Basedow—on the 200th anniversary of his birth. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 1999; 93 suppl 1: 5-10.
- *Mourits MP, Prummel M, Wiersinga WM & Koornneef L.* Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. Clinical Endocrinology 1997 47 9–14
- *Parry CH.* Enlargement of the thyroid gland in connection with enlargement or palpitations of the heart. In: Collections from the unpublished medical writings of H. Parry, London, 1825; 111-129.
- *Paschke R, Brückner N, Eck T, Schaaf L, Back W, Usadel KH.* Regional

- stimulation of thyroid epithelial cells in Graves' disease by lymphocytic aggregates and plasma cells. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991; 125: 459-465.
- *Prummel MF, Wiersinga WM*. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA* 1993; 269: 479.
 - *Rees Smith B, McLachlan SM, Furmaniak J*. Autoantibodies to the thyrotropin receptor. *Endocr Rev* 1988; 9: 106.
 - *Stenszky V, Kozma L, Balazs C, Rochlitz S, Bear JC, Farid NR*. The genetics of Graves' disease: HLA and disease susceptibility. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 735-740.
 - *Takasu N, Yamada T, Sato A, Nakagawa M, Komiya I, Nagasawa Y, Asawa T*. Graves' disease following hypothyroidism due to Hashimoto's disease: studies of eight cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 33: 687-698.
 - *Tamai H, Kasagi K, Takaichi Y, Takamatsu J, Komaki G, Matsubayashi S, Konishi J, Kuma K, Kumagai LF, Nagataki S*. Development of spontaneous hypothyroidism in patients with Graves' disease treated with antithyroidal drugs: clinical, immunological, and histological findings in 26 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 49-53.
 - *Tamai H, Ohsako N, Takeno K, Fukino O, Takahashi H, Kuma K, Kumagai LF, Nagataki S*. Changes in thyroid function in euthyroid subjects with a family history of Graves' disease: a follow-up study of 69 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 1123-1127.
 - *Testa AG*. Delle malattie del cuore, loro cagioni, specie, segni e cura. Bologna, Tip. Lucchesini 1810.
 - *Von Basedow CA*. Exophthalmus durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhohle. *Wochenschrift fuer die Gesamte Heilkunde* 1840; 13: 197-204, 220-228.
 - *Weissel M, Hauff W*. Fatal liver failure after high-dose glucocorticoid pulse

therapy in a patient with severe thyroid eye disease. *Thyroid* 2000; 10: 521.

- *Wiersinga WM & Prummel MF*. An evidence-based approach to treatment of Graves' Ophthalmopathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 297-319.
- *Zhao YS, Zhao CW, Huang TJ, He B, Yi W*. Iodine-131 therapy for large goiter with hyperthyroidism: clinical observation of 38 cases. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2004; 24: 591-593.